EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève

Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

UNIVERSITY OF HAWAII
JUL 20 1948
LIBRARY

Vol. IV - Fasc. 6 15. VI. 1948 Fr. 2.50

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

HL. DE VRIES: Die Reizschwelle der Sinnesorgane als physikalisches Problem 205

E. BOZLER: Conduction, Automaticity, and Tonus of Visceral Muscles 213

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

E. ZWINGGI: Eine Näherungsformel für die Prämie der Invalidenversicherung 218

W. MINDER, H. KNUCHEL und P. GURTNER: Über die Änderung der Hydrolyse von Tetrachlorkohlenstoff durch Röntgenstrahlen bei Zugabe von Alkohol. 219

J. O'M. BOCKRIS and A. M. AZZAM: Aspects of the Theory of Hydrogen Overpotential 220

H. A. GUÉNIN: La formule chromosomique de *Blaps mortisaga* L. (Col. Tenebr.) 221

M. BEIN et W. H. SCHOPFER: Sur l'action de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique sur la croissance des racines de *Zea mays* et de *Pisum* cultivées *in vitro* 222

E. HÄFLIGER: Der Einfluß der Temperatur auf die Giftwirkung des DDT bei Honigbienen (*Apis mellifica* L.) 223

W. JADASSOHN, E. CHERBULIEZ, P. BOYMOND et H. ISLER: A propos d'antibiotiques insolubles 225

V. ERSPAMER: Osservazioni preliminari, chimiche e farmacologiche, sulla murexina. 226

N. SILIPRANDI: Comportamento dell'allossana *in vivo* . . . 228

E. KERPEL-FRONIUS, J. VÖNÖCZKY und I. KELEMEN: Urämie durch kontinuierliche Verabreichung von Hypophysen-Hinterlappenhormon 229

B. BERDE: Nervous Control of Thermothyrine-A Secretion of the Thyroid 231

A. STUDER: Hemmung des Thiouracilkropfes der Ratte durch synthetischen Vitamin-A-Methyläther 232

H. STAUB, G. VIOLLIER und A. WERTHEMANN: Über das Auftreten von multiplen Adenomen in der Leber von cholinarm ernährten Ratten 233

W. G. JAFFÉ: The Influence of Sodium Thiosulfate on Experimental Tumor Induction 234

C. FERRERO, P. W. DUCHOSAL, J. P. DORET, P. ANDEREGGEN et B. RILLIET: Cathétérisme intracardiaque en clinique. Importance de la méthode. 236

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Mathematik, Logik und Erfahrung. Von V. Kraft (Springer-Verlag, Wien 1947) (Ref. J. O. Fleckenstein) 238

Sound. By E. G. Richardson (Edward Arnold & Co., London, 1947) (Ref. H. Zickendraht) 238

The Geology of Oxford. By W. J. Arkell (Oxford University Press, 1947) (Ref. P. A. Soder) 238

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Zum 70. Geburtstag RICHARD GOLDSCHMIDTS – Max-Planck-Gesellschaft – Congrès 239/40

Die Sammlung

Lehrbücher und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften

bezweckt die Herausgabe von Lehrbüchern und Monographien für die Forschung und den Unterricht in allen Disziplinen der Mathematik und der Naturwissenschaften. Die Sammlung gliedert sich in eine *mathematische, physikalische, astronomisch-geophysikalische, chemische, mineralogisch-geotechnische* und in eine Reihe *der experimentellen Biologie.*

Erschienen sind in der

ASTRONOMISCH-GEOPHYSIKALISCHEN REIHE

E. von der Pahlen — *Band* (1)
vorm. Prof. am Astrophysik. Observatorium Potsdam

Einführung in die Dynamik von Sternsystemen

(1947) 240 Seiten mit 16 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 36.–, broschiert Fr. 32.–.

Th. Niethammer — *Band* (2)
weiland Professor an der Universität Basel

Die genauen Methoden der astronomisch-geographischen Ortsbestimmung

(1947) 181 Seiten mit 19 Figuren und vielen Tabellen sowie Zahlenbeispielen. In Ganzleinenband Fr. 32.–, broschiert Fr. 28.–.

M. Waldmeier — *Band* (3)
Prof. an der ETH. und an der Universität Zürich

Einführung in die Astrophysik

Ca. 350 Seiten mit 110 Figuren. Dieser Band erscheint im Laufe des Jahres 1948.

MINERALOGISCH-GEOTECHNISCHEN REIHE

A. von Moos, Geologe/Petrograph — F. de Quervain, Privatdozent an der ETH. — *Band* (1)

Technische Gesteinskunde

(1948) VIII + 222 Seiten mit 115 Figuren und 61 Tabellen. In Ganzleinenband Fr. 33.–, broschiert Fr. 29.–.

J. J. Burckhardt — *Band* (2)
Professor an der Universität Zürich

Die Bewegungsgruppen der Kristallographie

(1947) 184 Seiten mit 56 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 29.–, broschiert Fr. 24.50.

Paul Niggli — *Band* (3)
Prof. an der ETH. und an der Universität Zürich

Gesteine und Minerallagerstätten

Erster Band. Allgemeine Lehre von den Gesteinen und Minerallagerstätten
(1948) 540 Seiten mit 335 Figuren. In Ganzleinenband Fr. 46.–, broschiert Fr. 42.–.

Verlangen Sie das neue Verlagsverzeichnis

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann durch jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag bezogen werden. Jahresabonnement Fr. 24.—, Ausland sFr. 28.—; Einzelnummer Fr. 2.50.

Alle redaktionellen Zuschriften sind ausschließlich an den Verlag zu richten; Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin.

Die Autoren erhalten 50 Gratisseparata im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind vor dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 200.—, $^1/_2$ Seite Fr. 120.—, $^1/_4$ Seite Fr. 70.—, $^1/_8$ Seite Fr. 40.—. Für 6 Inserate 5%, für 12 Inserate 10% Rabatt. Aufträge an den Verlag.

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies ou chez l'éditeur. Abonnement fr. 24.— par an pour la Suisse, pour l'étranger fr.s. 28.—; le numéro fr. 2.50.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction exclusivement à l'éditeur; dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution.

Les auteurs recevront gratuitement 50 tirés à part de format 14,50 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur.

Annonces: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—, $^1/_8$ page fr. 40.—. Rabais: 5% pour 6 annonces, 10% pour 12 annonces. Demandes à l'éditeur.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Telephon (061) 498 00, Telegrammadresse: Edita Basel

EXPER.

Printed in Switzerland – E. Birkhäuser & Cie. AG., Basel

Elektrischer Wasser-Destillierapparat

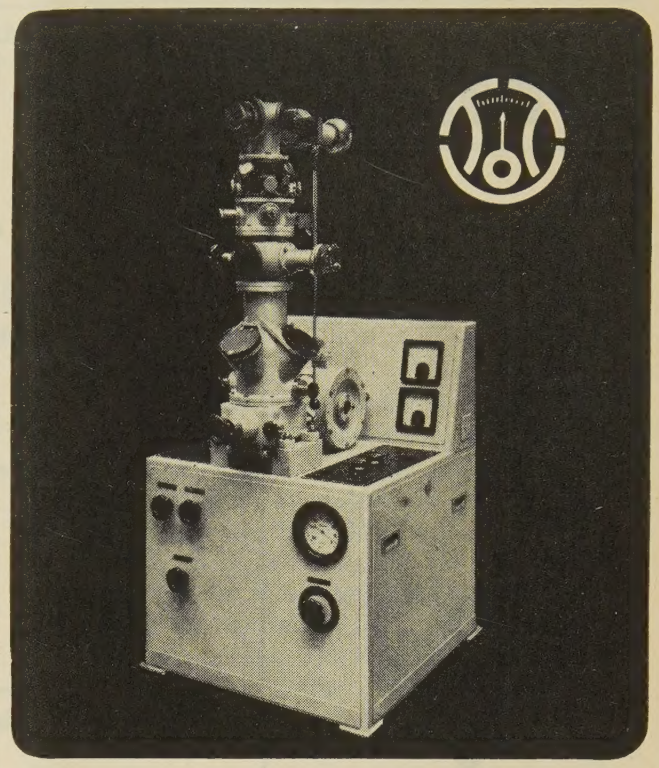
ganz aus Glas, mit Automat für die selbsttätige Ein- und Ausschaltung. Leistung ca. $1^1/_2$ l/Std.

Verlangen Sie Offerte

Carl Kirchner AG., Bern
Telephon 2 45 97 Freiestraße 12

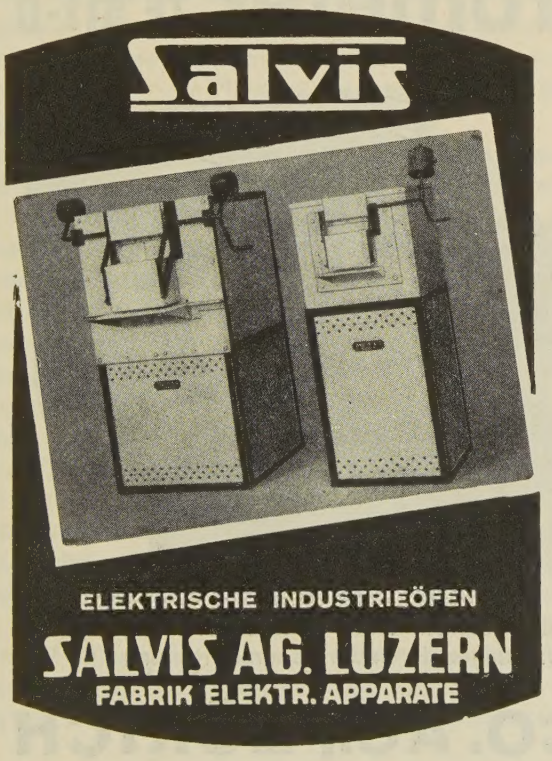
Elektronen-Diffraktographen

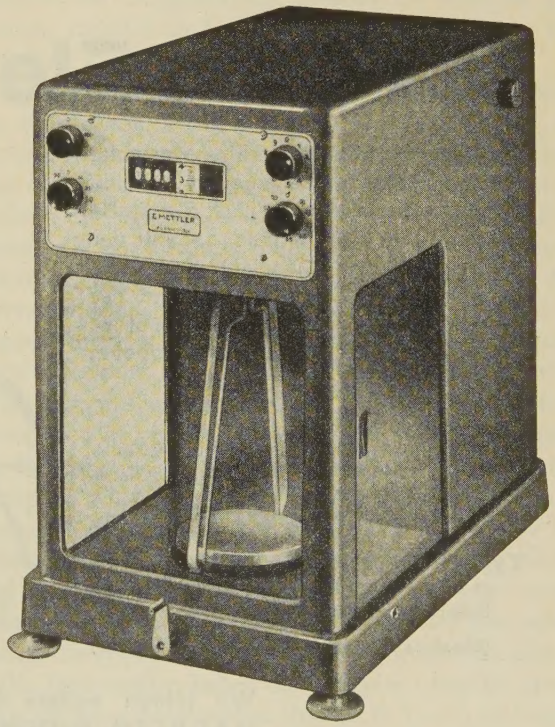
für Feinstrukturuntersuchungen der Materie



Trüb, Täuber & Co. AG.

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich





Analysenwaagen (Schnellwaagen)
Maximalbelastung 200 g, optischer Bereich 100 mg,
Ablesegenauigkeit je nach Type $^1/_{10}$, $^1/_{20}$ mg

E. METTLER Präzisionsapparate
Küsnacht-Zürich Telephon (051) 34 05 53

BILAMID

Pyridin-3-carbonsäure-oxymethylamid

Das Chemotherapeutikum der Wahl zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Gallenblase, der Gallenwege und des Darmes.

BILAMID erfüllt dabei die Erfordernisse jeder Gallentherapie:

Bakterizide Wirkung
Leberzellschutz
Cholerese

Tabletten Ampullen

CILAG

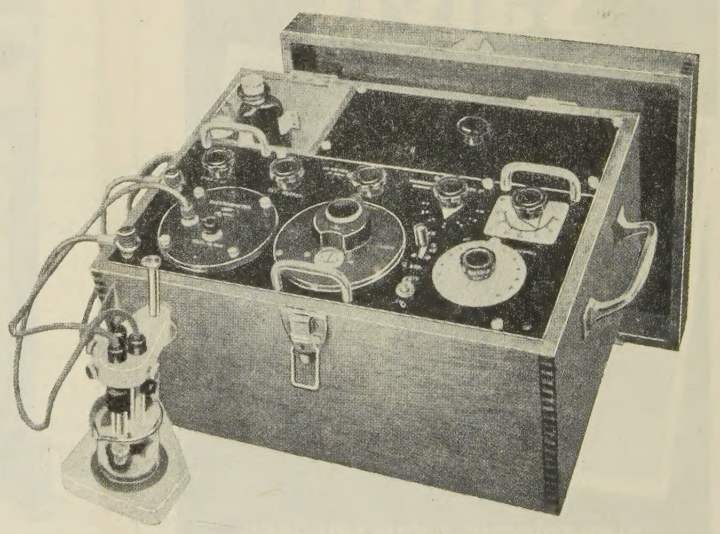
SCHAFFHAUSEN

Marconi Electrometer TF 511-D

Elektrometer mit hohem Eingangswiderstand zur Messung kleiner Potentialdifferenzen. Speziell entwickelt für die Bestimmung des pH mittels der mit dem Gerät gelieferten Glaselektroden. Kompensatorskalen geeicht in pH und mV. Bei Betrieb als mV-Meter geeignet zur Messung von rH oder Oxydationspotentialen.

Hauptsächliche Daten:
Bereich: 0—14 pH, erster Teilstrich 0,02 pH
0—1400 mV, erster Teilstrich 2,0 mV
Genauigkeit: ± 0,02 pH, ± 2 mV ± 0,2 %
Empfindlichkeit: besser als 0,02 pH oder 1 mV.

Typ TF 511-D batteriegespiesen (9 + 4,5 + 1,5 V) komplett, mit Elektrodenkette, Batterien und Puffertabletten **Fr. 1485.—**
(Ebenfalls lieferbar mit stabilisiertem Netzteil)



Wir führen weitere Geräte der Marken RADIOMETER und MACBETH. Auskünfte und Unterlagen durch die Generalvertretung

SEYFFER

SEYFFER & CO. AG., ZÜRICH

Kanzleistraße 126 - Tel. (051) 25 69 56-59

EXPERIENTIA

Vol. IV - Fasc. 6 Pag. 205–240 15. VI. 1948

Die Reizschwelle der Sinnesorgane als physikalisches Problem

Von HL. DE VRIES[1], Groningen

I. *Einleitung*

Im allgemeinen sind Physik und Biologie ziemlich scharf geschieden. Von alters her hat es aber doch engere Beziehungen gegeben, wo Lebewesen mit der unbelebten Natur in Wechselwirkung traten, nämlich auf dem Gebiet der Sinnesorgane. Besonders in der letzten Zeit ist ein erhöhtes Interesse der Physiker für dieses Grenzgebiet der Sinnesphysiologie zu bemerken, wohl unter dem Einfluß der Entwicklung, welche die Physik während der letzten Jahrzehnte durchgemacht hat. Die *Kern*physik, welche heute die Physiker beschäftigt, ist ein Gebiet, welches für die normalen Lebensprozesse kaum bedeutsam sein kann. Die für das *Leben* wichtigen Vorgänge — wie die chemischen Prozesse, Lichtabsorption usw. — spielen sich in der Elektronenhülle der Atome ab. Diese wird von Kernvorgängen nicht beeinflußt. Mit der Wellenmechanik sind die Prozesse der Elektronenhülle wenigstens im Prinzip zu verstehen: man darf sagen, daß es entweder heute oder überhaupt nie möglich sein wird, auf dem Gebiet der Sinnesorgane weiterzukommen. Das mag — bewußt oder unbewußt — die Physiker auf dem Gebiet der Sinnesphysiologie angeregt haben.

Wenn der Physiker die Einrichtung der Sinnesorgane und das dazugehörige Nervensystem betrachtet, wird ein scharfer Unterschied gegenüber physikalischen Instrumenten deutlich. In Apparaten für das Fernhören, Fernsehen usw. gibt es bestimmte Schaltelemente, wie photoelektrische Zellen, Kondensatoren, Transformatoren und Kupferdrahtverbindungen. Auch in den Sinnesorganen sind «Schaltelemente» zu finden; so entsprechen zum Beispiel die Nerven den elektrischen Leitungen. Im übrigen sind aber die Unterschiede erheblich. Während sich beispielsweise in den gewöhnlichen elektrischen Leitern Spannungen von willkürlicher Wellenform und Größe mit sehr großer Geschwindigkeit (Lichtgeschwindigkeit) fortpflanzen, sind die entsprechenden Möglichkeiten in Nerven viel beschränkter. Ein charakteristisches Merkmal der Nervenleitung ist leicht anhand des bekannten Bildes einer Lunte zu erörtern. Erhitzt man diese an einem Ende, so wird sie sich beim Erreichen einer bestimmten Temperatur entzünden und abbrennen. Die Intensität der fortlaufenden Feuererscheinung ist dabei von der Hitze der Zündflamme *unabhängig*; sie hängt nur von der Menge des jeweils vorhandenen Brennstoffs ab. Dieser wird vollständig verbraucht, wenn die Lunte überhaupt abbrennt. Ähnlich verhält es sich bei der Nervenleitung. Es lassen sich also nicht Zustände abgestufter Stärke übertragen, sondern immer nur gleich starke Einzelimpulse. Man spricht von einem «Alles-oder-nichts-Gesetz» der Nervenleitung. Abgestufte Erregungszustände können nur dadurch übermittelt werden, daß sie entweder in Impuls*serien* wechselnder Frequenz transportiert werden (maximal 400—600/Sek.; die Nervenfaser muß sich nach jedem Impuls neu aufladen) oder indem die Zahl der aktivierten Nervenfasern wechselt. Es ist recht bemerkenswert, daß mit diesem anscheinend mangelhaften Apparat die schönen Leistungen möglich sind, von denen in den nächsten Abschnitten die Rede sein wird.

Der quantenhafte Charakter der Nervenleitung wird am deutlichsten, wenn man sich die Aufgabe stellt, die Verbindung zwischen verschiedenen Stufen eines Übertragungssystems mittels derartiger Leitungen herzustellen. Es entfaltet sich dann eine Welt neuer Probleme, die der Untersuchung wert sind[1]. Man würde gewiß zu Einsichten geführt werden, die auch für den Nervenphysiologen bedeutsam wären. Für die vorliegende Übersicht der Sinnesleistungen wird es häufig notwendig sein, die quantenhafte Natur der Nervenleitung heranzuziehen. Das gilt z.B. für die spontane Erregung von Sinneszellen durch die Wärmebewegung der Moleküle (s. unter VII). Wäre diese Reizung stark genug, so würde dies dazu führen, daß die Nerven — und auch die Zellen — fortwährend, wie bei einer besetzten Telephonverbindung, «im Gespräche» wären und sonst nicht zur Verfügung ständen. Ganz unabhängig von jeder anderen Überlegung darf also schon darum die *spontane Erregung* nur unbedeutend sein.

Die Sinneszellen haben die doppelte Aufgabe, spezifisch auf einen bestimmten Reiz (z.B. Licht) zu reagieren und den Reiz auf die Nervenfaser zu übertragen.

[1] Physikalisches Institut der Universität Groningen, Niederlande.

[1] N. RASKEVSKY, Mathematical Biophysics (University of Chicago Press, Chicago, Ill., 1938) und Arbeiten verschiedener Autoren in: Bull. Mathematical Biophysics.

II. *Die absolute Reizschwelle eines Stäbchens des Auges*

Bevor wir auf die für die Berechnung nötigen Zahlen eingehen, wird es erforderlich sein, ganz kurz die gewöhnlich benützten Versuchsanordnungen zu beschreiben: Man erzeugt meist *Lichtblitze* gemessener Dauer an bestimmter Stelle im dunkeln Sehfeld. Zur Orientierung wird an anderer Stelle des Gesichtsfeldes ein schwaches Fixierungslicht benützt, das eventuell nur vom nichtuntersuchten Auge gesehen wird. Der Versuchsleiter variiert die Intensität der Blitze.

Es ist wichtig, festzulegen, was bei diesen Messungen mit «Schwelle» gemeint ist. Wenn das Licht allmählich schwächer gemacht wird, gibt es nicht etwa plötzlich eine Intensität, bei der das Signal überhaupt nicht mehr gesehen wird. Vielmehr sieht man noch einen immer kleiner werdenden Prozentsatz der Lichtblitze (Abb. 1). Bei einer Lichtenergie von $3 \cdot 10^{-11}$ erg pro Lichtblitz, gemessen an der Eintrittspupille des Auges, wurden (nach Van der Velden[1]) nur etwa 70% der dargebotenen Lichtsignale von der empfindlicheren Versuchsperson wahrgenommen. Dabei waren noch die folgenden günstigen Bedingungen erfüllt: 1. kurze Dauer der Beleuchtung ($< 0{,}05$ Sek.), 2. kleines beleuchtetes Gebiet der Netzhaut (Sehwinkel $< 12''$), 3. Versuchsperson gut dunkeladaptiert; Beobachtung der Lichtblitze *nicht* mit dem zentralen Teil der Netzhaut, weil dieser eine höhere Schwelle hat, 4. Wellenlänge ungefähr 500 mμ. Für dieses Licht hat das Dunkelauge die höchste Empfindlichkeit. In früheren Arbeiten sind nur selten alle diese angeführten Bedingungen erfüllt worden. Wir haben deshalb die angegebene Schwelle von $3 \cdot 11^{-11}$ erg nur der Arbeit Van der Veldens (l.c.) entnommen.

Die Zahl von $3 \cdot 10^{-11}$ erg wird erst dann bedeutsam, wenn man sie im Zusammenhang mit der quantenhaften Natur des Lichtes betrachtet. $3 \cdot 10^{-11}$ erg entsprechen 8 Quanten für die Wellenlänge von 500 mμ. Aus den Daten läßt sich leicht folgern, daß ein Stäbchen durch ein einziges Quant gereizt wird. Nach Van der Velden (l.c.) können die 8 Quanten auf einen Sehwinkel von 12'' oder auf ein Netzhautgebiet von 100 Stäbchen ohne erhebliche Erhöhung der Schwelle verteilt werden. Die mittlere Zahl der Quanten pro Stäbchen $\bar{n}$ ist also 0,08. Nehmen wir einmal an, daß 1 Quant zur Reizung eines Stäbchens nicht genügt, sondern daß dazu deren 2 nötig seien. Eine einfache Rechnung lehrt, daß die Wahrscheinlichkeit, daß 2 (oder mehr) Quanten gerade auf ein Stäbchen treffen, wenn die kurzen Lichtblitze durchschnittlich 8 Quanten enthalten, nur 30% ist, während doch 70% wahrgenommen wurden. Die Diskrepanz wird noch erheblicher, wenn wir berücksichtigen, daß nur ein Teil f der Quanten wirklich absorbiert wird. Ein gewisser Teil des auffallenden Lichts geht bereits vor der Netzhaut verloren. Nach Ludvigh und McCarthy[1] erreicht bei einer Wellenlänge von 500 mμ nur 50% die Netzhaut. Weiterhin wird nur ein Teil von der photochemischen Substanz der Stäbchen — dem Sehpurpur — absorbiert. Eine Methode zur Messung der optischen Dichte des Sehpurpurs im lebenden Auge wurde vom Verfasser[2] beschrieben. Die Absorption beträgt weniger als 10%; der totale Nutzeffekt f würde also nur 0,05 sein. Natürlich kann f für die erwähnte empfindliche Versuchsperson etwas höher sein. Wenn f mit 0,5 angenommen wird, dann findet man für die Wahrscheinlichkeit, daß 2 oder mehr Quanten auf *ein* Stäbchen treffen, nur 8%; für $f = 0{,}05$ nur 0,08%. Also muß wohl 1 Quant genügen. Natürlich könnte man einwenden, daß vielleicht die Reaktion eines Stäbchens davon abhängt, ob ungefähr zur gleichen Zeit ein zweites oder sogar mehrere Stäbchen getroffen werden. Das ist aber sehr unwahrscheinlich, weil nichts im Bau der Netzhaut auf eine derartige Wechselwirkung zwischen den Stäbchen hindeutet. Die einzige Verbindung zwischen den Elementen der Netzhaut wird von Nervenfasern gebildet. Hier gilt aber das Alles-oder-nichts-Gesetz (s. unter I). Es gibt keine «halben» Erregungen der Nerven, und demzufolge hat es keinen Sinn, von halben Erregungen der Stäbchen zu reden. Offenbar findet in dem Stäbchen eine Verstärkerwirkung statt, die von 1 Lichtquant von $4 \cdot 10^{-12}$ erg ausgelöst wird. Die dazu nötige Energie wird vom Organismus geliefert. Sie führt zu einer Nervenerregung; die dabei auftretenden Energien sind um einige Zehnerpotenzen größer als $4 \cdot 10^{-12}$ erg.

III. *Die Reizschwelle des ganzen Auges*

Während ein Quant zur Reizung eines Stäbchens genügt, stellte es sich heraus, daß eine Lichtempfindung erst entsteht, wenn *mehrere* Quanten (offenbar in verschiedenen Stäbchen) absorbiert werden. Es wurde dies zuerst von Hecht c.s. in Amerika[3], und, unabhängig von diesen, von Van der Velden[4] in Holland während des Krieges gefunden. Die Methode war folgende: Wenn ein Lichtblitz im Durchschnitt $\bar{N}$ Quanten enthält, wird eine Zahl $f\,\bar{N}$ derselben nutzbringend absorbiert werden (über die Bedeutung von f siehe oben unter II). k sei die Zahl der Quanten, die wenigstens wirksam sein müssen, damit eine Lichtempfindung stattfindet. Es ist nicht schwer, die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, daß ein Blitz, der durchschnittlich $f\,\bar{N}$ absorbierte Quanten enthält, k Quanten oder mehr liefert und demzufolge gesehen wird.

In Abb. 1 sind Kurven für $f = 1$ und $k = 1, 2, 3$ usw. gegeben. Die gemessenen Wahrscheinlichkeiten für gegebene N sind mit Kreuzen bezeichnet. Eine Änderung von f bedingt eine Parallelverschiebung der Kurve,

[1] H. A. Van der Velden, Physica *11*, 179 (1944); Ophthalmologica *111*, 21 (1946) (englische Übersetzung der vorigen Arbeit); J. Opt. Soc. Am. *37*, 908 (1947).

[1] E. Ludvigh und E. F. McCarthy, Arch. Ophthalm. (Chicago) *20*, 36 (1938).

[2] Hl. de Vries, Nature *158*, 303 (1946).

[3] S. Hecht, J. Gen. Physiol. *25*, 819 (1942).

[4] H. A. Van der Velden, l.c.

weil der Maßstab logarithmisch ist. Man sieht, daß sich nur die Kurve für $k = 3$ oder 2 mit den experimentell erhaltenen Werten deckt. Die Größe der Verschiebung gibt uns f. f war 0,28 für die empfindliche Versuchsperson, 0,07 und 0,09 für zwei weitere Personen. Diese Zahlen entsprechen ungefähr der Erwartung (s. unter II). Die Messungen von HECHT und Mitarbeitern führten zu dem Ergebnis, daß ungefähr 5 Quanten zur Lichtempfindung nötig sind. Es muß aber bemerkt werden, daß die Methode scharf aussagt, daß $k > 1$ ist, hingegen weniger gut unterscheidet zwischen $k = 3$ oder 5.

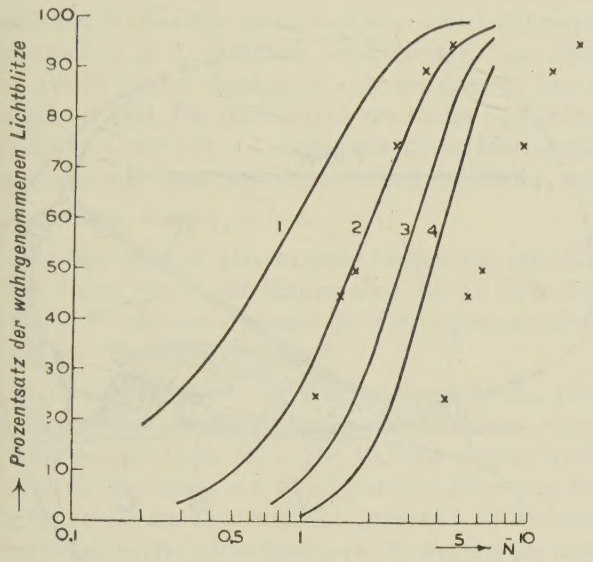


Abb. 1. Gezogene Kurven: Berechnete Wahrscheinlichkeit, daß k oder mehr Quanten in einem Lichtblitz vorkommen, wenn im Mittel $\bar{N}$ anwesend sind ($k = 1, 2, 3$ und 4) (logarithmischer Maßstab für $\bar{N}$). Die Kreuze geben den Prozentsatz der wirklich wahrgenommenen Blitze für zwei verschiedene Versuchspersonen an. (Für die Kreuze war 0,28 $\bar{N}$ der horizontale Maßstab.) (Nach VAN DERVELDEN.)

Das Resultat dieser Messungen widerspricht anscheinend der Aussage, daß 1 Quant zur Reizung eines Stäbchens genügt. Möglicherweise ist die stillschweigende Voraussetzung, daß das Auge ein ideales physikalisches Instrument ist, nicht erfüllt. «Biologische Variationen» könnten die Kurven in Abb. 1 beeinträchtigt haben. Es ist aber auch denkbar, daß wirklich 2 oder mehr Quanten absorbiert werden müssen, und zwar nach dem unter II Gesagten in verschiedenen Stäbchen. Es erfolgen dann zwei — oder mehr — Nervenentladungen, die nicht sofort zum Zentralnervensystem geleitet werden, sondern mehrere Synapsen passieren müssen. Synapsen können die Eigenschaft haben, daß sie nicht auf eine *einzige* Nervenentladung, wohl dagegen auf *mehrere* ansprechen. Es ist also möglich, daß *ein* gereiztes Stäbchen keine Lichtempfindung gibt. Nach einer Annahme von VAN DER VELDEN müssen die zwei Nervenentladungen innerhalb von ungefähr 0,02 Sek. zu *derselben* Synapse kommen, um eine Weiterleitung der Nervenverlegung und schließlich die Lichtempfindung zu bewirken.

Im Anschluß hieran wurde geprüft, welchen Einfluß die Vergrößerung des Sehwinkels oder die Dauer des Lichtblitzes ausübt. Im ersten Fall wird es vorkommen, daß zwar 2 Quanten absorbiert werden, aber in zwei Stäbchen, die mit *verschiedenen* Synapsen verbunden sind. Im zweiten Fall kann die nachfolgende Nervenentladung die Synapse erst erreichen, wenn die Wirkung der ersten schon verklungen ist. Die Experimente ließen sich unter folgenden Voraussetzungen interpretieren: 1. alle Stäbchen sind gleich empfindlich, und 2. es müssen *zwei* Stäbchen gereizt werden. Hier konnte scharf zwischen zwei oder mehr entschieden werden.

IV. *Die Unterschiedsschwelle des Auges*

Nicht nur dicht an der absoluten Schwelle, sondern sehr wahrscheinlich auch bei höheren Helligkeiten spielen die quantenhafte Natur des Lichts und statistische Schwankungen eine Rolle. Sie begrenzen die Sehschärfe und die Unterschiedsempfindlichkeit (DE VRIES[1]). Hier soll nur von der Unterschiedsschwelle die Rede sein. Gemessen wurde zum Beispiel in folgender Weise: Der Beobachter sieht auf ein großes Feld von der Helligkeit B. An bestimmter Stelle wird ein schwacher Fleck (Sehwinkel α) projiziert. Seine Helligkeit sei ΔB. ΔB wird so gewählt, daß die Versuchsperson den Fleck entweder gerade nicht oder nur in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle sieht. Die Resultate sind in Abb. 2 wiedergegeben.

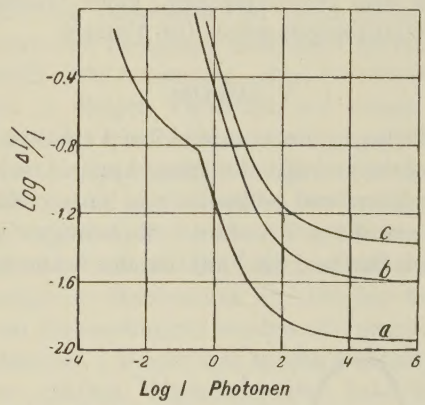


Abb. 2. Unterschiedsempfindlichkeit des Auges, in Abhängigkeit von der Leuchtdichte (in Photonen) und dem Sehwinkel. (Nach J. STEINHARDT.)
a Sehwinkel 24°; *b* 56′; *c* 23,5′. Der Bruch in Kurve *a* rührt vom Übergang von Stäbchensehen zu Zapfensehen her. Bei den kleinen Sehwinkeln spielten nur Zapfen eine Rolle.

Berechnet man die Zahl der im Gebiet des Flecks durchschnittlich wirksam absorbierten Quanten $\bar{n}$, so gilt (nach einer bekannten Regel), daß für ein *nicht zu kleines* $\bar{n}$ (also bei nicht zu schwachen Intensitäten) statistische Schwankungen von der Größe $\sqrt{\bar{n}}$ auftreten. Der Beobachter kann den projizierten helleren Fleck nur dann mit Sicherheit sehen, wenn er eine Zunahme von $\bar{n}$ um *wenigstens* $\sqrt{\bar{n}}$ herbeiführt. Wie in

[1] HL. DE VRIES, Physica *10*, 553 (1943). Siehe auch A. ROSE, J. Opt. Soc. Am. *35*, 196 (1948).

einer früheren Untersuchung[1] gezeigt wurde, erreicht das menschliche Auge wirklich diese physikalisch festgelegte Grenze. Der Einfluß von B kommt ebenso wie der des Sehwinkels α richtig heraus. n ist proportional $\alpha^2 B$. Die relativen Schwankungen $\frac{\Delta B}{B} = \frac{\sqrt{n}}{n}$ sind demnach proportional $\frac{1}{\alpha\sqrt{B}}$. In Abb. 2 ist $\frac{\Delta B}{B}$ in ein doppelt logarithmisches Koordinatensystem mit B als Variable für verschiedene Werte von α eingezeichnet. Die Abhängigkeit von $\sqrt{B}$ muß eine gerade Linie mit der Neigung 1/2 geben. Für nicht zu große Helligkeiten ist das wirklich der Fall. Wo Abweichungen vom geraden Verlauf eintreten, erreicht die Zahl der Entladungen eines jeden Netzhautelements mehrere 100 pro Sek. (de Vries, l.c.). Im Hinblick auf die Höchstzahl von 400–600 Nervenentladungen pro Sek. (s. unter I) ist es klar, daß hier die einfache Relation nicht mehr gelten kann. In diesem Gebiet wird das Weber-Fechnersche Gesetz $\left(\frac{\Delta B}{B} = \text{Konstante}\right)$ gültig.

Abschließend ist zu bemerken, daß die gefundene Unterschiedsschwelle nicht «biologischen Variationen» oder «biologischen Beschränkungen» zugeschrieben wird. Vielmehr wird sie rein physikalisch interpretiert. Natürlich läßt sich nicht unbedingt ausschließen, daß irgendwie auch biologische Eigenschaften eine Rolle spielen. Es ist aber wohl sehr unwahrscheinlich, daß dann die Unterschiedsschwelle mit zunehmender Helligkeit, mit dem Sehwinkel usw., einen übereinstimmenden Verlauf zeigen würde (de Vries[1]).

V. *Das Ohr*

Beim Ohr liegen die anatomischen Verhältnisse weniger klar als beim Auge. Der ganze Apparat ist mechanisch kompliziert und größtenteils in hartem Knochen eingeschlossen. Es mögen darum die heutigen Ansichten über den Bau und die Funktion der Schnecke kurz

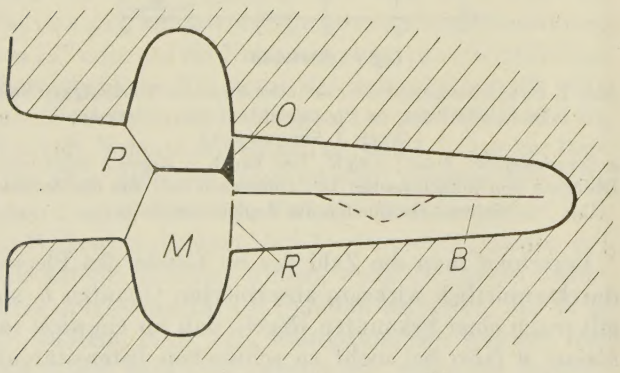


Abb. 3. Die Teile des Ohres, schematisch. P Trommelfell; O ovales Fenster; R rundes Fenster; M Paukenhöhle.
Längsschnitt durch die abgewickelte Schnecke, die mit Flüssigkeit gefüllt ist. B die Basilarmembran. Unterbrochene Linie: Bewegungsform für einen reinen Ton von ungefähr 2000/Sek.

[1] Hl. de Vries, Physica *10*, 553 (1943).

geschildert werden (ausführliche Darstellung siehe bei Stevens und Davis[1]). Der Schall wird vom Trommelfell aufgenommen und mittels der drei Gehörknöchelchen auf das ovale Fenster übertragen.

In Abb. 3 ist die Schnecke «abgewickelt» gezeichnet. Im dann gerade gestreckten Kanal gibt es eine Zwischenwand, die – teilweise – elastisch ist (Basilarmembran). Wenn ein reiner Ton zugeführt wird, beginnt die Membran in einer mit unterbrochenen Linien angedeuteten Art zu schwingen. Es bewegt sich also ein ziemlich großer Teil der Membran und nicht etwa nur eine scharf bestimmte Faser – eine Auffassung,

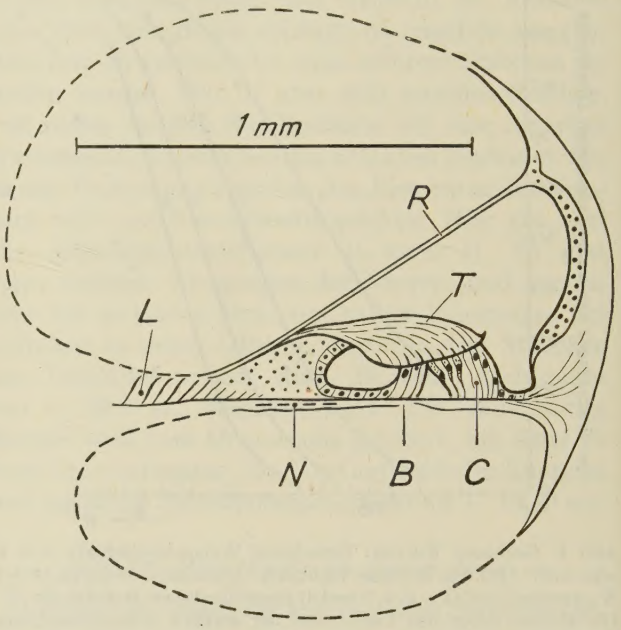


Abb. 4. Querschnitt durch eine Windung der Schnecke (mittlerer Teil der Schnecke vom Rind). R Reißnersche Membran; N Nerven; B Basilarmembran; C Cortisches Organ (Haarzellen, schematisch); T Tektorialmembran; L Knöcherner Teil der Zwischenwand.
Es muß betont werden, daß Form und Lage der Tektorialmembran nicht schematisiert sind. Die ganze Abbildung wurde vom Verfasser nach eigenen Gefrierschnitten genau gezeichnet. Nur der unterbrochen gezeichnete Teil der Umrisse ist später hinzugefügt (die knöcherne Schnecke wurde nach dem Gefrieren in flüssiger Luft zerbrochen und konnte auf diese Weise leicht entfernt werden). Die Streifung der Tektorialmembran wurde im Polarisationsmikroskop beobachtet.

die man bisweilen zu Unrecht Helmholtz zuschreibt. Diese Bewegungsform ergibt sich aus Experimenten von Békésy[2] an toten Präparaten. Sie entspricht auch subjektiven Messungen, z.B. der Frequenzunterscheidung. Die Stelle des Maximums der Bewegung hängt von der Frequenz ab. Wenn diese ansteigt, verschiebt sich das Maximum nach den Fenstern hin. In Abb. 4 ist ein Querschnitt durch eine Windung der Schnecke gezeichnet.

[1] S. S. Stevens und H. Davis, Hearing (John Wiley and Sons, New York, 1938).
[2] G. von Békésy, Akust. *8*, 67 (1943); *6*, 1 (1941).

VI. *Physikalische Grenze für die Leistungen eines «idealen» Ohrs*

Denken wir uns zuerst hinter dem Trommelfell irgendein «ideales»[1] Mikrophon, das mit einem Verstärker usw. verbunden ist. Wie steht es nun um die Schärfe der Frequenzanalyse, der Unterschiedsschwelle für verschiedene Schallstärken sowie der absoluten Schwelle dieses Instruments?

1. Frequenzanalyse. In den Experimenten werden für gewöhnlich abwechselnd zwei gleich laute Töne der Frequenzen f_1 und f_2 dargeboten. Ist die Dauer dieser Töne $= \tau$, so besagt eine bekannte Regel, daß diese *endlichen* Wellenzüge nicht nur *eine* scharf definierte Frequenz, z.B. f_1 enthalten, sondern daß diese Züge aus einem ganzen Spektrum von Frequenzen um f_1 aufgebaut sind. Die Halbwertsbreite dieses Spektrums sei Δf. Dann ist $\Delta f \tau \approx 1$. Selbst ein ideales Instrument kann also nur dann einen Unterschied zwischen f_1 und f_2 feststellen, wenn $f_1 - f_2 \approx \frac{1}{\tau}$ ist.

Das Ohr erreicht nahezu diese Grenze für verschiedene Werte von τ, die kleiner sind als 0,3 Sek. Für größere Werte von τ nimmt die Frequenzunterscheidung des Ohrs nicht mehr zu[2].

2. Absolute Schwelle und Unterschiedsschwelle. Hier liegen die Verhältnisse nicht so einfach wie beim Auge, wo die quantenhafte Natur des Lichts evidente Grenzen setzt. Hier wirkt u.a. die Brownsche Bewegung der Luftmoleküle am Trommelfell begrenzend. SIVIAN und WHITE[3] gaben für diese Brownsche Bewegung die Gleichung

$$p_B^2 = \frac{8\pi\varrho k T}{c} f^2 \Delta f .$$

p_B^2 bedeutet das mittlere Quadrat der von der Brownschen Bewegung herrührenden Druckschwankungen, ϱ die Dichte der Luft, c die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalls, $kT = 2/3 \cdot$ die mittlere kinetische Energie der Wärmebewegung der Moleküle ($= 4 \cdot 10^{-14}$ erg bei 37°C), f die untersuchte Frequenz und Δf die Breite des betrachteten Frequenzgebiets. Diese Formel gilt nur, wenn die Wellenlänge größer ist als der Durchmesser des Trommelfells, d.h. also für nicht zu hohe Frequenzen. Es ist nun zu fragen, ob diese Schalldrucke hörbar oder vielleicht beinahe hörbar sind. Dazu ist es nötig, zu überlegen, welche Werte für f und Δf eingesetzt werden müssen. Für f nehmen wir 1500/Sek., weil dies einer hohen Empfindlichkeit des Ohrs entspricht. Für Δf ist die Wahl weniger einfach. SIVIAN und WHITE nahmen ein sehr breites Frequenzgebiet an. Es ist aber wahrscheinlicher, daß für Δf ein Frequenzgebiet gewählt werden muß, in welchem sich die entsprechenden Erregungen der Basilarmembran (Abb. 3) wenigstens teilweise überdecken. Die einschlägigen Daten sind genügend bekannt (DE VRIES[1]). Wir finden $\Delta f \approx 300$ für $f = 1500$/Sek. Berechnen wir nun statt p_B^2 gleich die auftreffende Brownsche Schallenergie, so finden wir $2 \cdot 10^{-13}$ erg/Sek. (Die Oberfläche des Trommelfells wird wie gewöhnlich mit 0,3 cm² angenommen.) Da die absolute Schwelle des Ohrs ungefähr $200 \cdot 10^{-13}$ beträgt (wegen der Wahl der Daten siehe bei DE VRIES[1]), können wir also diese Brownsche Bewegung nicht hören.

Wir berechneten aber, daß die Brownsche Bewegung der Luft viel stärker wird, wenn das Ohr mit einem guten Schalltrichter (Exponentialhorn) versehen wird[1].

In diesem Fall fanden wir die Energie der Brownschen Schallwellen $= kT\Delta f \cdot$ erg/Sek. Diese Formel gibt für denselben Wert von $\Delta f = 300$ eine Schallintensität von $120 \cdot 10^{-13}$ erg/Sek. Das ist also nur wenig unterhalb der wirklich wahrgenommenen Schwelle ($200 \cdot 10^{-13}$ erg/Sek.). Bevor wir Experimente anführen, wäre noch zu bemerken, daß es nicht nötig ist, mit einem Schalltrichter zu arbeiten. Bis jetzt war hinter dem Trommelfell ein ideales Registrierinstrument vorausgesetzt worden. In Wirklichkeit muß aber auch im inneren Ohr die Brownsche Bewegung auftreten, genau wie in jedem schwingungsfähigen System. Wir konnten zeigen, daß die Brownsche Bewegung hier mit der Energie der Brownschen Schallwellen für ein mit Schalltrichter versehenes Ohr gleichwertig ist. Wenn die Brownsche Bewegung überhaupt hörbar ist, so ist es deshalb nicht notwendig, einen Schalltrichter anzuwenden. In einigen Versuchen mit einem derartigen Trichter in der schalldichten Kammer wurden tatsächlich keine Geräusche oder etwas Derartiges wahrgenommen. Nur wenn sehr schwache Geräusche vorhanden waren, hörte man sie bedeutend verstärkt.

Unterschiedsschwelle. Bei höheren Intensitäten bleibt die Energie der Brownschen Schallwellen dieselbe. Die relativen Schwankungen werden also proportional mit der Intensität I kleiner und spielen wahrscheinlich gegenüber anderen Ungenauigkeiten bald keine Rolle mehr. Dies müßte indessen noch eingehender untersucht werden. Wichtig ist aber, daß die Brownschen Schwankungen eine konstante Änderung des Energiestroms herbeiführen, während beim Licht der absolute Wert der statistischen Schwankungen proportional mit $\sqrt{I}$ zunimmt.

VII. *Die Brownsche Bewegung einzelner Sinneszellen*

In einer kürzlich erschienenen kurzen Mitteilung[2] wurde vom Verfasser gezeigt, daß sich ganz allgemein und ziemlich genau eine untere Grenze für die Empfindlichkeit der einzelnen Sinneszellen angeben läßt: die Schwellenenergie darf beispielsweise nicht $1\,kT$ sein, weil

[1] Gemeint ist eine Apparatur, deren Leistungen nicht durch *zufällige* oder *fundamentale* Konstruktionsschwierigkeiten beschränkt sind.

[2] G.W. STEWARD, J. acoust. Soc. Am. *2*, 325 (1931). – W.E. KOCK, ebenda *7*, 56 (1935); *8*, 23 (1936); *9*, 129 (1937). – D. GABOR, Nature *159*, 591 (1947).

[3] L. J. SIVIAN and S. D. WHITE, J. Acoust Soc. Am. *4*, 288 (1933).

[1] HL. DE VRIES, Physica *14*, 48 (1948).

[2] HL. DE VRIES, Nature *161*, 63 (1948).

sonst die Sinneszellen ohne Ruhepause durch Wärmebewegung gereizt würden. Diese Feststellung ist an sich nicht neu, doch wurde klargestellt, daß sich die Grenze noch etwas schärfer ermitteln läßt. Dies soll zuerst für die Stäbchen der Netzhaut dargelegt werden. Ein Stäbchen kann von einem einzelnen Lichtquant gereizt werden. Das primäre Resultat der Absorption ist die Anregung eines Moleküls Sehpurpur. Es ist aber auch möglich, denselben Zustand des Moleküls durch Wärmebewegung zu erreichen; auch dadurch wird der gleiche unbekannte Verstärkerprozeß im Stäbchen ausgelöst. *Die Wahrscheinlichkeit für eine spontane Erregung wird in erster Näherung durch E, die benötigte Energie, bestimmt.* Die Wahrscheinlichkeit für thermische Erregung ist $q = \frac{N}{\tau} \exp.^{-E}/kT$ pro Sekunde, $\exp.^{-E}/kT$ ist die Wahrscheinlichkeit, daß das Molekül (oder besser der in Betracht kommende Teil, wenn es sich um ein großes Eiweißmolekül handelt) eine Energie E hat. τ ist die mittlere Lebensdauer eines bestimmten Energiezustandes; jede Sekunde haben wir also $\frac{1}{\tau}$ «neue Zustände». τ ist ungefähr $10^{-13} - 10^{-14}$ Sek. E ist die Zahl der Moleküle des Sehpurpurs im Stäbchen. Die erwähnte Formel gilt bekanntlich für die Geschwindigkeit von monomolekularen Reaktionen (s. z. B. Fowler und Guggenheim[1]). Für unsere Zwecke schreiben wir die Formel wie folgt:

$$E = 2{,}30\, kt \log \left(\frac{1}{q}\,\frac{N}{\tau}\right) \qquad (1)$$

Für die Stäbchen ist N ungefähr $4 \cdot 10^9$ (s. Broda, c.s.[2]). Eine akzeptable Grenze für q ist 0,003/Sek. Es läßt sich ziemlich leicht berechnen, daß es für diesen Wert von q ungefähr 200 Lichtempfindungen pro Sekunde, verteilt über die ganze Retina, geben wird. Für $q = 0{,}0003$ wird es zwei Empfindungen geben (die notwendigen Daten sind folgende: 10^7 Stäbchen pro Retina. Eine Lichtempfindung gibt es unter den unter III erwähnten Umständen). So finden wir für E die untere Grenze von $60\, kT$. Weil die nicht sicher bekannten Konstanten N, q und τ im Logarithmus erscheinen, hat eine ziemlich große Ungenauigkeit noch recht wenig Einfluß auf E. Die Grenze von $60\, kT$ für die Stäbchen bringt indessen nicht viel Neues für das menschliche Auge. Aus den Absorptionsspektren der chemischen Substanzen läßt sich folgern, daß E wahrscheinlich mehr als $67\, kT$ beträgt. ($67\, kT$ entspricht der Energie eines Quants der Wellenlänge 600 mμ.)

Wir können indessen vorhersagen, daß es auch keine Augen geben kann, die im infraroten Gebiet merklich empfindlich sind. Etwas Derartiges ist bisweilen für Brieftauben vermutet worden. Wenn nämlich infrarote Quanten, die also eine kleine Energie haben, eine Reaktion hervorrufen könnten, müßte E kleiner sein als $60\, kT$. Für 700 mμ (= dunkelrot) ist die Energie $h\nu$ nur noch $57\, kT$.

Unsere Augen können zwar dieses Licht sehen (die Grenze liegt sogar bei 1050 mμ, wie u.a. aus Messungen von Griffin[1] hervorgeht), aber die Empfindlichkeit in diesem Spektralbereich ist klein. In einer demnächst erscheinenden Mitteilung[2] wird erörtert werden, daß die Erregung durch das rote Licht wahrscheinlich von der im Molekül schon vorhandenen Energie abhängt. Vom Verfasser wurden einige Versuche bei erhöhter Körpertemperatur angestellt (39° statt 37°C). Dabei ist die mittlere Energie der Moleküle höher. Die Wahrscheinlichkeit wird damit größer, daß die Wärmebewegung die fehlende Energie $E - h\nu$ liefert. Es stellte sich heraus, daß die Empfindlichkeit im roten Teil des Spektrums gegenüber Gelb tatsächlich merkbar gesteigert war, solange die Temperaturerhöhung anhielt. Auch die Form der Empfindlichkeitskurve im roten Teil des Spektrums läßt sich auf diese Weise erklären.

Schließlich sei noch erwähnt, daß bei infrarotempfindlichen Augen die berechnete Grenze E keinen kleineren Wert haben kann. Man könnte sich zwar denken, daß N kleiner wäre. In diesem Fall wird aber nur ein kleinerer Teil des Lichts absorbiert. Es ist nicht möglich, gleichzeitig den Absorptionsquerschnitt eines einzelnen Moleküls größer als ein bestimmtes Maximum zu machen. Der Sehpurpur und die verwandten Carotinoide nähern sich diesem Maximum im sichtbaren Spektrum recht weitgehend ($8 \cdot 10^{-17}$ pro cm^2 pro Farbengruppe). (Für eine genauere Formulierung und entsprechende Daten s. Bowen[3].)

Dieselbe Formel (1) läßt sich auch sonst anwenden, wenn die Größen N, τ, q usw. passend gewählt sind. Das wurde in der schon zitierten Arbeit[4] für die Nervenerregung gezeigt. Hier wurde eine Grenze von wenigstens $25\, kT$ gefunden. Obwohl für jeden speziellen Fall die Grenze berechnet werden muß, ist es doch wahrscheinlich, daß $25\, kT$ selten unterschritten wird — nicht zuletzt deshalb, weil E wenig empfindlich für die Werte von N usw. ist. Eine genaue Berechnung ist aber immer nur an einem bestimmten Modell möglich.

VIII. *Die Brownsche Bewegung der Sinneszellen im inneren Ohr und der Übertragungsmechanismus der Schallenergie auf diese Zellen*

Wenn wir die gegebene Hörschwelle von $2 \cdot 10^{-11}$ erg/Sek. oder 500 kt/Sek. auf die Sinneszellen beziehen, kommen wir zu einer merkwürdigen Diskrepanz. Aus dieser lassen sich wichtige Schlüsse auf den Übertragungsmechanismus im inneren Ohr ziehen.

[1] R. H. Fowler und S. A. Guggenheim, Statistical Thermodynamics (Cambridge University Press, 1939), p. 529.

[2] H. Broda, C. F. Goodeve und R. J. Lythgoe, J. Physiol. *98*, 397 (1940).

[1] Donald R. Griffin, Ruth Hubbard und G. Wald, J. Opt. Soc. Am. *37*, 546 (1947).

[2] Hl. de Vries, Physica erscheint demnächst.

[3] E. J. Bowen, Chemical Aspects of Light (Clarendon Press, 1946).

[4] Hl. de Vries, Nature *161*, 63 (1948).

Nach einigen Messungen des Verfassers[1] erhält man die Schwelle für die hörbare Energie (die in *kurzen* Signalen auftreffen muß) durch Multiplikation der Intensitätsschwelle mit 0,4 (für die meist benützten längeren Signale wird diese Schwelle in erg/Sek. angegeben). So kommt man zu 200 kT, gemessen am Trommelfell.

Nach objektiven und subjektiven Bestimmungen wird sogar durch reine Töne nicht weniger als ungefähr 1,5 mm der Basilarmembran bewegt (s. a. oben unter V). *Wenn nur mechanische Faktoren in der Übertragung eine Rolle spielen*, dann wird die Energie auf die entsprechenden 1000 Sinneszellen verteilt. Eine Zelle bekommt demnach nur 0,2 kT. Das scheint viel zu wenig. Zwar wissen wir nicht, wie die Reizung der Sinneszelle zustande kommt. Die unter VII gegebene Formel können wir also nicht ohne weiteres anwenden. Wenn durch die Bewegung vielleicht zunächst Moleküle zerlegt werden, dann wird nach VII die Schwelle sicher sehr hoch sein, weil τ für Moleküle sehr klein und N im allgemeinen groß ist. (Es kann zum Beispiel eine monomolekulare Schicht vorliegen.) Jedenfalls beträgt die Schwelle mehrere kT. Es wurde gezeigt[2], daß diese Diskrepanz mit einfachen Annahmen nicht zu lösen ist. Diese — im Grunde einfachen — physikalischen Überlegungen zwingen uns, eine andere Hypothese zur Erklärung der Vorgänge im inneren Ohr aufzustellen. Ob das nachstehend geschilderte Modell der Wirklichkeit nahekommt, läßt sich nicht leicht beweisen. Sicher muß es weiter ausgearbeitet werden; es dürfte auch zu verschiedenen Experimenten Anlaß geben.

Wir nehmen folgendes an: 1. Die mechanische Energie wird zuerst in elektrische Energie umgewandelt. 2. Dies geschieht in der Membrana tectoria (s. Abb. 4). 3. Der elektrische Strom fließt, vielleicht durch die Haare der Sinneszellen, zum eigentlichen Zellkörper. 4. Der *elektrische Widerstand* wird durch den Stromdurchgang kleiner. Wenn also — durch irgendeinen Zufall — *eine* Zelle einen kleineren Widerstand hat, würde der Strom größtenteils durch diese fließen. Ihr Widerstand würde noch kleiner und sie würde noch mehr bevorzugt. Damit wäre zu verstehen, daß sich die Energie auf *eine* Zelle konzentriert.

Zu 1. wäre zu bemerken, daß sich während der Schallaufnahme elektrische Spannungen am Ohr ableiten lassen (dieser Effekt wurde ursprünglich nach WEAVER-BRAY benannt). Die Stelle der Ableitelektrode ist ziemlich gleichgültig; gewöhnlich benützt man das runde Fenster. Diese Spannungen geben die Wellenform des Schalls bis zu hohen Frequenzen genau wieder. Sie sind also deutlich von den fortgeleiteten Nervenentladungen zu unterscheiden. Bis jetzt wurden diese Spannungen nur von der Schnecke (oder von dem analogen Sacculus der Fische) abgeleitet. Wenn aber — wie hier vermutet wird — diese Spannungen für die Erregung der Sinneszellen bedeutsam sind, so müßte man sie auch in den genetisch verwandten Bogengängen mit ihren Ampullen und an Seitenlinienorganen der Fische erwarten. Wir suchten sie darum bei den großen Seitenlinienorganen am Kopf des Kaulbarschs[1] (*Acerina cernua*[2]). Tatsächlich wurden große Spannungen von mehr als 300 μV bei geeigneter Reizung durch Wasserbewegung gefunden. Über diese Versuche wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

Zu 2. ist festzustellen, daß in erster Linie die Membrana tectoria und die Sinneszellen als Quellen dieser Spannung in Betracht kommen, weil ähnliche Bildungen nicht nur im Ohrlabyrinth der Säuger, sondern auch in jenen der Fische vorkommen. Von ZOTTERMANN[3] wurde vermutet, daß die Spannungen von den Sinneszellen herrühren. Das ist aber wenig wahrscheinlich, weil dann die Energie erst in kleine Stückchen — nämlich auf die Sinneszellen zerteilt werden müßte. Es ist auch schwer einzusehen, wie eine — hier notwendige — effektive Übertragung der mechanischen Energie auf die kleinen Zellen möglich wäre. Die eigenartige Struktur der Tektorialmembran, die sich in der Cupola der Bogengangsampullen und der Seitenkanäle der Fische wiederfindet, scheint uns demgegenüber als mögliche Quelle des elektrischen Effekts besonders beachtenswert zu sein.

Bis jetzt ist es nicht gelungen, diese Hypothesen zu beweisen, obwohl die erwähnten Versuche mit den so leicht zugänglichen Seitenlinienorganen wichtige Hinweise brachten (Einfluß von Beschädigungen usw.). Diese Experimente werden fortgesetzt.

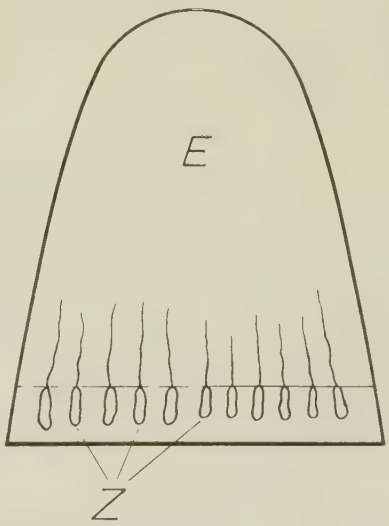


Abb. 5. Schematische Zeichnung einer Cupola (schraffiert). Z Sinneszellen mit Haaren; E Eiweiß (Viskosität ungefähr wie Hühnereiweiß). Größenordnung: 0,1–1 mm.

[1] HL. DE VRIES, erscheint demnächst in Acta oto-laryngologica.
[2] HL. DE VRIES, Physica *14*, 48 (1948).

[1] Inzwischen hat Herr J. BLEEKER sie auch von den Bogengangsampullen von Tauben abgeleitet (Klinik für Ohrenheilk., Groningen [Direktor Prof. Dr. E. HUIZINGA]).
[2] Ich verdanke Herrn Prof. Dr. S. DIJKGRAAF den Hinweis auf die für diese Versuche besonders geeigneten Tiere.
[3] Y. ZOTTERMAN, J. Physiol. *102*, 313 (1943).

Zu 4. sei schließlich daran erinnert, daß eine Verringerung des Widerstands durch Stromdurchgang bei der fortgeleiteten Nervenerregung gefunden wird (Cole und Curtis[1]).

IX. *Yeagleys Theorie des Heimfindens von Brieftauben*[2]

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit (in der auch ältere und ähnliche Theorien referiert sind) hat Yeagley die Vermutung ausgesprochen, daß Brieftauben zu ihrem Wohnort durch «Bestimmung» der geographischen und magnetischen Breite zurückfinden. Ausführliche Versuche können diese Ansicht bis zu einem gewissen Grad stützen. Die Art, in der die magnetische und geographische Breite wahrgenommen werden soll, scheint aber der Auffassung zu widersprechen, daß eine Sinneszelle nicht auf weniger als ungefähr 20 kT (oder wenigstens einige kT) reagieren dürfte.

1. *Die geographische Breite.* Sie sollte durch Wahrnehmung der Coriolis-Kraft bestimmt werden. Diese Kraft wirkt auf Gegenstände, die sich auf der Erde bewegen; sie verursacht die Ablenkung von Winden und Wasserströmungen, und zwar auf der nördlichen Halbkugel nach rechts. Ihre Größe beträgt $2\,m\omega v \sin\varphi$. ω ist die Umdrehungsgeschwindigkeit der Erde (Rad/Sek.), v die Fluggeschwindigkeit und φ die geographische Breite. Es wirkt auf 45° n.B. auf 1 g eine Kraft von 0,16 dyn bei einer Fluggeschwindigkeit von 60 km/Stde. Pro Grad Breite = 100 km ändert sich die Kraft um 1,6%, oder um 0,0025 dyn. Wie schon Yeagley bemerkt, sind diese Kräfte klein. Das ist natürlich an sich kein Beweis gegen ihre Bedeutung. Wichtiger aber ist: a) die Kräfte ändern sich auch mit der Fluggeschwindigkeit relativ zur Erde und nicht nur mit der geographischen Breite, d.h. wenn der Vogel 59 km statt 60 km pro Stunde fliegt, hat dies denselben Effekt wie eine Breitenänderung um 100 km; b) wenn der Vogel nicht genau geradeausfliegt, sondern in einem Kreis von 160 km Radius, so treten horizontale Zentrifugalkräfte auf, die genau dieselbe Größe von 0,16 dyn/g haben; c) wenn der Vogel den Kopf unbewußt ganz wenig, nämlich nur um 0,008° schiefhält, so ist die laterale Komponente der Schwere auch schon 0,016 dyn/g. Sie müßte mit der Coriolis-Kraft verwechselt werden, weil diese ebenfalls lateral wirkt.

Es scheint unmöglich, daß der Vogel diese drei störenden Effekte vermeiden kann. Von G. Ising[3] wurde eine etwas andere Wahrnehmung des Coriolis-Effekts erörtert. Er rechnet mit dem Auftreten einer Flüssigkeitsströmung in einem kreisförmigen Kanal, wenn dieser um eine in seiner Ebene liegende Achse gedreht wird. Er darf sich nicht um eine andere Achse drehen, sonst treten 1000mal stärkere Bewegungen auf, die nichts mit der Erddrehung zu tun haben. Wenn der zuerst parallel der Erdachse stehende Ring plötzlich senkrecht dazu gestellt wird, dann wird sich, nach dem Satz von der Erhaltung der Drehung, die Flüssigkeit nur einmal in 24 Stunden herumdrehen (Ising gab dafür eine ziemlich komplizierte Berechnung).

Schon Thorpe und Wilkinson[1] haben eingewendet, daß die Energie nur ungefähr 5 kT wäre, wenn es sich um die bekannten halbkreisförmigen Kanäle handelte. Diese Überlegung wird aber viel zwingender, wenn man die Reibung der Flüssigkeit — die vernachlässigt wurde — und die wirklichen Dimensionen der Kanäle berücksichtigt[2]. Dann kommt man zu ungefähr 10^{-15} erg, also ungefähr 0,02 kT. Nach Thorpe und Wilkinson (l.c.) sollen vielleicht Änderungen der Energie um Teile von kT wahrnehmbar sein. Demgegenüber muß betont werden, daß dies nicht der Fall ist. Die Brownsche Energie hat nicht eine konstante Größe kT, sondern sie schwankt unregelmäßig zwischen 0 und mehreren kT. Also kann 0,02 kT nicht wahrnehmbar sein.

2. *Der magnetische Effekt.* Nach Yeagley ist die Spannungsdifferenz zwischen beiden Seiten der fliegenden Taube, induziert durch die Durchquerung des magnetischen Feldes, der eigentliche Reiz. Nun ist für die Reizung eine Energie nötig — ein bloßer Spannungszustand liefert keine Energie. Wir sahen unter VII, daß sogar die Energie einige kT und wahrscheinlich mehr als 20 kT betragen muß, damit keine spontane Reizung durch Wärmebewegung entsteht. Die induzierte Spannung ist im Mittel 10 μV (10^{-5} V) bei einer Fluggeschwindigkeit von 60 km/Std. Solange diese Geschwindigkeit bestehenbleibt, ist auch die Spannung konstant. Ändert sich aber die Geschwindigkeit, so ändern sich Spannung und Ladung — es fließt also ein Strom. Es ist zu fragen, ob dieser Strom die Erregung eines geeigneten Sinnesorgans herbeiführen kann. Berechnen wir die frei werdende Energie, wenn die Geschwindigkeit in einer Sekunde gleichmäßig auf 0 herabsinkt. Die Spannung liegt zwischen linker und rechter Körperseite, die elektrostatische Kapazität zwischen beiden Hälften ist ungefähr 1 cm (= 10^{-12} F). Die Ladung ist dann $10^{-5} \cdot 10^{-12} = 10^{-17}$ C und die Stromstärke damit 10^{-17} A. Der elektrische Widerstand zwischen beiden Körperhälften übersteigt nicht einige 100 Ω. Die entwickelte Energie $i^2 r$ ist also höchstens 10^{-31} J = 10^{-24} erg. Das ist aber sehr viel weniger als ein kT ($4{,}2 \cdot 10^{-14}$ erg). Es kann kein Organ geben, das auf diese Energie anspricht. Es ist kaum nötig zu bemerken, daß sich die frei werdende Energie auch noch auf den ganzen Körper des Tieres verteilt. Man könnte weiterhin daran denken, daß sich die Änderungen des magnetischen Feldes der Erde im Fluge bemerkbar machen. Dadurch werden *Kreisströme* im Körper induziert. Es stellt sich aber heraus, daß diese ebensowenig wahrnehmbare Energiemengen liefern.

[1] K. S. Cole und H. J. Curtis, J. Gen. Physiol. *22*, 649 (1937)
[2] H. L. Yeagley, J. Applied Physics *18*, 1035 (1947).
[3] G. Ising, Ark. Math. Astrophys. *32 A*, no. 4 (1946).

[1] W. H. Thorpe und D. H. Wilkinson, Nature *158*, 903 (1946).
[2] Diese Rechnung, auch angewendet auf die normalen Bewegungen der Kanäle, wird an anderer Stelle ausführlich publiziert werden.

Selbstverständlich beziehen sich die angeführten Einwände nur auf die Deutung der Experimente von Yeagley, die ohne Zweifel die Grundlage für eine abgeänderte Theorie bilden können.

Summary

A survey is given of recent work on physical aspects of sensory processes. The reasoning which leads to the generally recognized view that one rod of the retina is excited by only one quantum of light is given in par. II. In par. IIIa summary is given of the papers by Hecht and Van der Velden on the number of rods which must be struck in order to obtain *a sensation* of light. Par. III describes the role of the quantum character of light at higher intensities (de Vries), where it sets a limit to intensity discrimination and visual acuity. The influence of Brownian movement on the process of hearing is discussed in par. VI. It is found that the Brownian movement of the inner ear is close to the threshold actually observed (de Vries), whereas the Brownian motion of the air at the eardrum (see Sivian and White) is below the audible threshold. The role of the Brownian movement *in* the sense cells is described in par. VII; the results are used for an analysis of the mechanism of hearing (see also de Vries); evidence is obtained that electric voltages are generated in the tectorial membrane (the well-known cochlear microphonics) and that they play an important part in the mechanism of energy transfer to the sense cells (similar voltages were also derived from the cupolæ in the lateral lines of fishes by the present author). Finally some physical arguments are sumarized against Yeagley's theory of bird navigation.

Conduction, Automaticity, and Tonus of Visceral Muscles

By Emil Bozler[1], Columbus, Ohio

To those who are interested in the precise measurements of physiological changes, a piece of intestine may appear as a poor object of study. However, a study of this type of muscle is indispensable for our understanding of the function of numerous organs, and promises an insight into some general problems, such as the mechanism of initiation of spontaneous contractions (automaticity), and the nature of the action of many drugs. These are some of the problems which we shall discuss in the following pages on the basis of recent investigations.

It is unlikely that the study of a single organ provides all the clues necessary for the successful study of the complex muscular activity of the viscera. It is essential for such a task to study as many different types of muscles as possible in order to determine their fundamental properties.

Indeed, there is a great diversity in the physiological characteristics of muscles. Generally, they are classified according to histological criteria into striated and smooth muscles. Physiologically, however, it is more significant to distinguish between "multi-unit" muscles and visceral muscles[2]. The former, which include skeletal muscles and the muscles of blood vessels, are normally activated by the central nervous system and consist of numerous independent units. The latter, which include the heart and the smooth muscle of many visceral organs, possess automaticity, behave like single units, and have also other properties in common. While the muscles of blood vessels generally belong to the first of these two groups, Mislin's[1,2] observations suggest that the spontaneously beating, non-innervated veins of the bat's wings belong to the second category. It is evident, therefore, that smooth museles fall into two widely different catogories.

I. *The unitary character of visceral smooth muscle*

We shall be concerned here chiefly with the smooth muscle of the viscera. Their activity generally consists of waves of contraction. The first problem which arises, therefore, is the mechanism of conduction in this type of muscle. It can be studied most conveniently in the ureter, but similar studies have been made with the intestine and the uterus[3].

If the ureter is stimulated by a single weak electric shock of sufficient duration, a wave of excitation travels with equal velocity in both directions. The response originates at the cathode, it strictly obeys the all-or-none law, and is followed by a long refractory phase. Thus, except for the time factor, the responses of the organ agree exactly with those of cardiac muscle. This expresses itself also in the action potentials. In their simplest form, diphasic potentials show R and T waves like those of cardiac muscle, and monophasic potentials have a long plateau (Fig. 1, A and B).

In view of these similarities, it seems reasonable to assume that the mechanism of conduction is fundamentally the same in the ureter and the heart. The ureter, therefore, may be considered as a muscular unit, a view originally proposed by Engelmann[4].

[1] Department of Physiology, The Ohio State University, Columbus.

[2] E. Bozler, Biol. Symp. *3*, 95 (1941).

[1] H. Mislin and M. Kauffmann, Rev. suisse Zool. *54*, 240 (1947).

[2] H. Mislin, Exper. *4*, fasc. 1, 28 (1948).

[3] E. Bozler, Am. J. Physiol. *122*, 614 (1938).

[4] T. W. Engelmann, Pflüger's Arch. *3*, 248 (1870).

Moreover, a theoretical consideration of the responses shows that the electric properties of the organs are incompatible with the assumption that the muscle fibers are independent units and that conduction is due to a nervous mechanism. This result is confirmed by the observation that the responses of the ureter are not abolished by cocain and nicotine in concentrations which paralyse all known nervous mechanisms[1].

While the responses of visceral smooth muscles fundamentally are very simple, normal activity often is very complex. Even a casual knowledge of the movements of the intestine and the uterus proves that the function of their muscles cannot be understood by merely considering them as large muscular units. We shall see, however, that many of their functions can be explained on the basis of classical muscle physiology

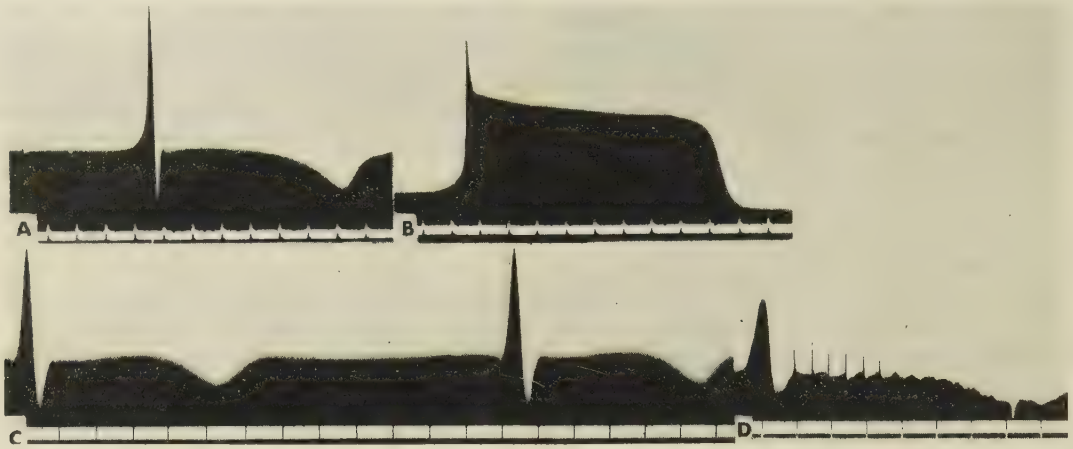


Fig. 1. *Action potentials of visceral smooth muscles. A* diphasic, *B* monophasic potential of the rat's ureter. Time $^1/_5$ sec, *C* diphasic potential of the stomach of the dog, *D* same for the cat. Time 1 sec.

It may be difficult for some biologists to accept this conclusion because, histologically, anastomoses between the muscle fibers have not been demonstrated convincingly. This may be due to the small dimensions of the structures concerned. The demonstration of anastomoses, however, is not of decisive importance. From a physiological standpoint a membrane is not necessarily a physiological barrier. Thus the giant fibers of the earthworm behave, with regard to action potentials and the effects of electric currents, like single nerve fibers[2], although they are divided into distinct segments by transverse membranes. These membranes evidently are not electrically polarizable and for this reason are not acting as a barrier for the conduction of impulses. The same may be true for the cell surfaces separating smooth muscle fibers.

Under suitable conditions, results like those just described for the ureter can be obtained also with muscles from the uterus and intestine. The similarity in the underlying mechanisms is well demonstrated by the action potentials of these organs. Thus the stomach and small intestine[3], during weak rhythmic activity, give almost exactly the same action potentials as the ureter and the heart (Fig. 1 *C*). It is true, however, that, in some cases, in addition to the sustained potentials brief spikes appear during strong contractions, a phenomenon which thus far has not been explained (Fig. 1 *D*).

[1] E. Bozler, Am. J. Physiol. *122*, 614 (1938).
[2] E. Bozler, unpublished.
[3] E. Bozler, Am. J. Physiol. *144*, 693 (1945).

if some additional factors are taken into consideration[1].

(1) Muscular excitability varies widely under different physiological conditions. This is well illustrated by the change in the properties of uterine muscle during the estrous cycle[2]. During anestrus the muscle is practically inexcitable and excitability reaches its peak during the height of estrus. In an animal in anestrus this change can be induced by the injection of an estrogenic substance. For several days after the beginning of this treatment the threshold to electric stimuli gradually drops. While excitability is low the responses are only local but when excitability has become sufficiently high the responses are conducted over the whole muscle as in the ureter, and the all-or-none law can then be demonstrated as readily as in a piece of cardiac muscle. This change in the properties of the muscle is responsible for the marked change in the character of the normal spontaneous movements of the organ. During anestrus they are weak and highly incoordinated, whereas strong contractions of the whole organ occur during estrus.

Adrenaline and sympathetic nerve impulses likewise have a striking effect on excitability. In most organs, they lower electric excitability, often so much that muscular conduction is temporarily abolished[3]. This effect on excitability is the basis of the well-known inhibitory effect of the sympathetic nervous system on the motility of some viscera.

[1] E. Bozler, Biol. Symp. *3*, 95 (1941).
[2] E. Bozler, Endocrinology *29*, 225 (1941).
[3] E. Bozler, Am. J. Physiol. *130*, 627 (1940).

Still another factor is the refractory phase which follows each contraction and lasts for many seconds. This partly accounts for the low electric excitability of muscles which are continuously in a state of rhythmic activity.

Normally, muscular excitability is low in many types of visceral smooth muscles. Responses, therefore, are generally not conducted over long distances, and different parts of an organ can be active independently. For this reason, not because of any fundamental difference from other types of muscles, the all-or-none law has, in practice, only a limited applicability for many visceral smooth muscles.

(2) The nervous system can influence the excitability of visceral muscles through the extrinsic nerves, as we have just seen. The intestine has, in addition, an intrinsic nervous system which is important in the coordination of muscular activity. This complex problem will be touched here only briefly.

If an object is introduced into the intestine it is usually transported in a caudal direction. The muscular activity responsible for this transport is generally called a "peristaltic contraction", but this term is ambiguous and even misleading. This problem can be studied most conveniently in the duodenum of the dog. Direct observation and records of action potentials[1] show that the content of the intestine is pushed forward by strong rhythmic contractions on the oral side. The individual contractions may travel in a caudal or oral direction. Thus the "peristaltic contraction" actually is an advancing front of strong rhythmic activity.

The response of the intestine just described can be shown to be controlled by an enteric reflex mechanism. The reflex is normally initiated by mild mechanical stimulation, such as stroking the mucosa, or stretching. The nerve impulses are conducted over a synaptic pathway, chiefly in an oral direction, increasing the strength of rhythmic contractions, particularly those of the circular muscle. This response is essentially the myenteric reflex of the older investigators. However, no evidence for a wave of inhibition distal to the region stimulated was found. Furthermore, the reflex generally does not initiate contractions but merely increases the strength of rhythmic activity which is usually present in empty organs. We have to distinguish, therefore, between the individual contractions which are spontaneous and are conducted within the muscle and the wave of increased activity which is controlled by the enteric nervous system.

The responses just described should be sharply distinguished from the so-called peristaltic contractions of the ureter and the stomach. The latter are single contractions and there is no evidence that they involve any nervous mechanism. They are resistant to high concentrations of drugs which paralyze all known nervous elements. Thus the peristalsis of the isolated ureter is not abolished by nicotine and cocain in concentrations as high as 1:100 and the movements of the stomach continue under the influence of the highest concentrations of nicotine tolerated by an intact animal. On the contrary, the myenteric reflex and the transport of a bolus are abolished by very low concentrations of nicotine.

[1] E. Bozler, unpublished.

II. *The initiation of spontaneous activity*

The rhythmic activity of visceral muscles continues with little change after complete separation from the central nervous system. This phenomenon has been known for a long time for the heart. The question of the initiation of its beat has given rise to many investigations and speculations but the first actual information on the mechanism of this phenomenon was obtained by electrical methods.

This problem can be studied conveniently in the ureter. Impulses arise at the proximal end of this organ. Now, if one lead is placed on the pacemaker and another one or more centimeters away, it can be observed that each spontaneously arising impulse is preceded by a slowly rising negativity which is strongest at the pacemaker itself and is absent at a distance of a few millimeters[1]. When this local potential reaches a critical magnitude it initiates an all-or-none conducted wave of contraction.

Sometimes, instead of these exponentially rising local potentials, the discharge of a conducted response is preceded by sinusoid oscillations of gradually rising amplitude. Impulses arise from the negative peaks of these local potentials, and are usually discharged in bursts separated by long periods of rest, a phenomenon well known for cardiac muscle and designated as Luciani periods. Since this type of rhythm is abnormal and is generally not found in fresh muscles, the exponentially rising local potentials must be considered to be responsible for normal automaticity.

After these observations were made on the ureter it seemed suggestive to study the heart in a similar manner. The results obtained confirmed that the beat of the heart is initiated in the same manner as in the ureter[2]. In the sinus venosus of the turtle, recording monophasic potentials, a weak slowly rising potential precedes the conducted impulse (Fig. 2 *B*). In injured cardiac muscle, oscillatory potentials of gradually rising amplitude, like those described for the ureter, often lead up to the discharge of a group of impulses, giving rise to Luciani periods (Fig. 2 *D*).

The role of local potentials for the initiation of impulses is shown also by another phenomenon. Each cardiac impulse is generally followed by a prolonged after-potential which can be positive or negative depending on the conditions. If the muscle is treated with

[1] E. Bozler, Am. J. Physiol. *136*, 543 (1942).
[2] E. Bozler, Am. J. Physiol. *138*, 273 (1943).

a solution containing a large amount of calcium ions the after-potential becomes oscillatory and, if the oscillations are strong enough, they lead to the discharge of impulses[1]. In ventricular muscle, which ordinarily does not discharge spontaneously, these after-potentials may maintain a regular spontaneous discharge for a period of time.

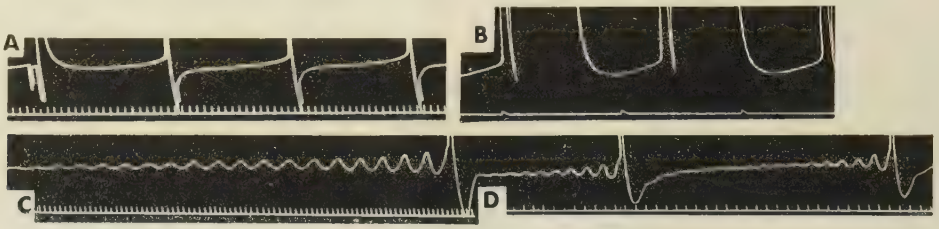


Fig. 2. *Local potentials initiating Impulses.* *A* ureter of cat, slow potential rise previous to each spontaneous impulse; first impulse elicited by electric shock. *B* sinus venosus of turtle, monophasic, one lead on pacemaker. *C* and *D* oscillatory potentials of ureter and sinus venosus of turtle resp. Time 1 sec.

The local oscillatory potentials, although they do not occur under normal conditions, are a remarkable phenomenon because they seem to be tied up with some very fundamental properties of the tissues. This is suggested by the fact that their frequency varies very little between different preparations and is not influenced by injury or drugs. Adrenaline and acetylcholine change their magnitude but not their frequency.

It is interesting that similar local potentials have been observed also in other types of tissue, in the snail's heart and in nerve fibers, by Arvanitaki[2] and others. In tissues not normally possessing automaticity, like the nerve fibers, oscillatory potentials can be evoked in Ca^{++} free solutions but they have a frequency several hundred times greater than that of smooth muscles.

III. *Tonus*

The term tonus is generally used to describe the fluctuating level of tension or length on which brief contractions may be superimposed. The term is poorly defined but has been most useful to physiologists, as shown by its frequent use. In the following, an attempt will be made to clarify this concept in the light of recent investigations.

It has frequently been assumed that tonus is due to a contractile mechanism entirely different from that responsible for the fast contractions. Thus, Parnas and Bethe[3] claimed that a state of tension can be maintained by smooth muscles without a rise in metabolism. This conclusion was based on the observation that some of these muscles could remain contracted much longer than would be possible for a skeletal muscle. It has been shown, however, that the energy expenditure of a muscle required to maintain a certain amount of tension is the smaller the slower its response. By the myothermic method of A. V. Hill, the heat production during a maintained contraction could be measured in an adductor muscle of a snail[1]. The smooth muscle was found to be 30 to 180 times more economical than frog's skeletal muscle, a difference which is fully accounted for by the difference in the time relations of contraction. Therefore, a strong tension can be maintained by smooth muscles at a rate of metabolism which is of the same order of magnitude as the resting metabolism and is small in comparison with the metabolism of the whole animal. The ability of some smooth muscles to remain contracted for long periods without fatigue, therefore, does not require the assumption of any mechanism different from that of the tetanic contraction. In fact, beeause the responses of all smooth muscles which have been studied adequately differ from striated muscle only quantitatively, it seems inconceivable that they can remain contracted without continuous energy expenditure.

Since the term tonus is generally used descriptively, we should not expect that we are dealing with a single mechanism. Actually, it can be shown that several physiological changes can be responsible for variations in tonus.

In a few instances, muscles contain two types of muscle tissue, a fast and a slow component. A well-known example is the adductor muscle of *Pecten* and other molluscs which consist of a striated portion making possible rapid movements of the shell and a smooth muscle which can keep the shell closed for long periods and is responsible for tonus. In the turtle's heart, the well-known tonus waves are due to a separate layer of smooth muscle. A peculiar situation exists in the smooth muscle fibers of chromatophores of cephalopodes[2] where the activity of each fiber can be directly observed and recorded. Each of these fibers is capable of contracting and relaxing slowly and of responding to electric shocks by rapid twitches. There is evidence that these two types of contractions, which can be carried out independently, are due to different types of fibrils in the same muscle fiber.

[1] E. Bozler, Am. J. Physiol. *139*, 477 (1943).
[2] A. Arvanitaki, Propr. rythm. de la matière vivante, Paris 1938.
[3] J. Parnas, Pflügers Arch. 134, 441 (1910) – A. Bethe, ibid. 142, 291 (1911).

[1] E. Bozler, J. Physiol. *69*, 442 (1930).
[2] E. Bozler, Z. vergl. Physiol. *13*, 762 (1931).

A simple situation is presented by the tonus changes of rhythmically active organs like the intestine. There the term tonus is used to describe the changing length or tension on which the contractions are superimposed. That this depends chiefly on the completeness of relaxation following each contraction is suggested by the observation that, in general, tonus rises when the strength of contraction increases and vice versa.

result of previous activity, of distension, or the action of drugs. That actively maintained tension exists in the resting muscle is shown by the observation that, in the ureter and cardiac muscle, tension may temporarily drop below the previous level following a response (Fig. 3 *B*). This was also found true for turtle skeletal muscle[1] but the possibility that a weak tetanic contraction of some of the muscle fibers has existed before

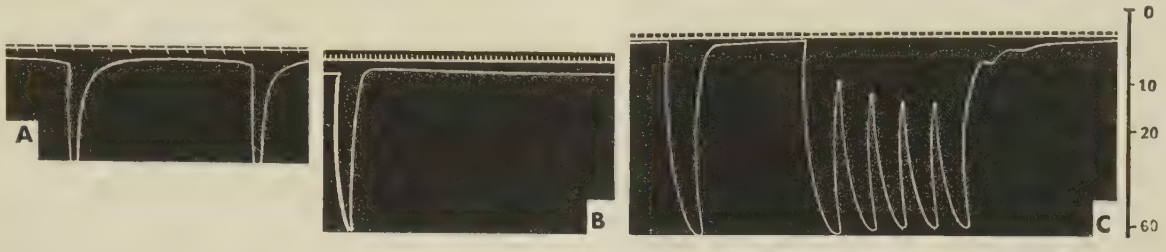


Fig. 3. *Tonus changes in tissues obeying the all-or-none law. A* slow rise in tension preceding the conducted response in dog's ureter, corresponding to the local potential Fig. 1 *A*. *B* Pressure in the isolated turtle ventricle drops below previous resting pressure following a response, or it may oscillate as in *C*. Scale mm Hg. Time 1 sec.

A persistent weak contraction can be due to asynchronous activity of different parts of a muscle. This condition can exist also in visceral muscles if excitability is too low to permit conduction of impulses over long distances and it gives rise to irregular weak action potentials[1].

The mechanisms of tonic contraction mentioned so far have no great general interest, but recent studies have revealed one type of tonus change essentially different from the tetanic response. It has been found that the non-conducted potentials described above are associated with weak mechanical changes, a rise in negativity producing contraction, and positivity being accompanied by relaxation. Thus, in the ureter, a weak contraction gradually develops previous to the discharge of an impulse in the region of the pacemaker. The oscillatory potentials also are accompanied by corresponding mechanical changes (Fig. 3).

It must be emphasized that these tonus changes were observed under conditions where the all-or-none law was strictly valid. Consequently the phenomenon cannot be explained as being due to the discharge of a limited number of the muscle fibers.

While the tonus associated with local potentials can be sharply distinguished from contractions due to conducted impulses there is no reason to assume that it is caused by a different type of contractile mechanism or that it does not involve energy changes. The close parallelism between tension and potential in the "resting" muscle can best be understood on the assumption that the resting metabolism of a muscle leads to the active production of tension just like the activity metabolism, the difference being merely quantitative. We may conclude, therefore, that, in visceral muscles, the resting metabolism fluctuates spontaneously or as a stimulation and has temporarily ceased after the response cannot be ruled out with certainty in this case.

The mechanical effects produced by variations in the resting metabolism can be expected to differ greatly in different muscles. From data on the energy expenditure for maintaining tension and the resting heat production[2], and assuming that the efficiency is the same as in tetanic contractions, it can be computed that a frog's sartorius muscle could produce a tension of only 30 mg with its own resting metabolism. This tension naturally could not be easily distinguished from passive tension and changes, such as might be expected under physiological conditions, would be so small that they could be determined only with great difficulty. In slower muscles, for the reasons given above, the tension produced by the resting metabolism would be higher. Therefore, in smooth muscle, this tension would be at least 30 times greater than in a frog's muscle.

By the term tonus one often implies some type of maintained contraction essentially different from a tetanic contraction. One might, therefore, be inclined to restrict its use to the slow non-conducted mechanical changes described above. However, usually, it is not possible to evaluate the contributions of various mechanisms in the production of a maintained contraction. It seems, therefore, more practical to use the term in a purely descriptive manner and to qualify it in cases which have been analyzed. I propose the term "resting tonus" for the mechanical changes associated with the local potentials, since it represents a resting condition and its magnitude is related to the resting potential.

Whether the resting potential is large enough in smooth muscle to be mechanically significant for the

[1] E. Bozler, Biol. Symp. *3*, 95 (1941).

[1] E. Bozler, unpublished.
[2] E. Bozler, J. Physiol. *69*, 442 (1930).

function of visceral organs is uncertain. At present, greater interest attaches to its relation to automaticity, which has been discussed above. The fact that the initiation of impulses is associated with mechanical changes is interesting also in another respect. Potential changes are often considered purely as surface phenomena, but in our case the associated tonus changes show that also the interior of the cell is involved. Depolarization of the cell surface probably is the direct cause of the discharge of impulses but it must, in turn, be due to a change in metabolism. This leads to the conclusion that the chemical processes of tissues possessing automaticity fluctuate spontaneously and, under certain conditions, undergo sinusoid oscillations at a frequency characteristic for each type of tissue.

In conclusion: the smooth muscles of visceral organs are muscular units. This result is based on a study of conducted responses, on action potentials and other characteristics which are very similar to those of cardiac muscle. The peculiarities of smooth muscles are largely due to the slowness of the response and the variability of excitability. The latter is influenced by such factors as hormones, extrinsic nerve impulses, and, in the intestine, also by an intrinsic nervous system. Spontaneous contractions are initiated by a gradually developing, non-propagated activity which manifests itself in a potential change and a rise in "tonus". The term tonus as ordinarily used does not represent any distinct contractile mechanism. Tonus is produced in smooth muscle by several physiological changes. There is no evidence that it can be caused by a contractile mechanism different from that responsible for phasic contractions.

Résumé

Les muscles lisses des Vertébrés appartiennent à deux catégories: ceux des viscères, lesquels ont une fonction automatique, et ceux qui comme les muscles des vaisseaux sanguins sont innervés par les nerfs moteurs. Les propriétés physiologiques des muscles lisses viscéraux sont très semblables à celles du muscle cardiaque ainsi que l'a montré l'étude de la conduction, du potentiel d'action et des effets du courant électrique. Les particularités des muscles lisses viscéraux tiennent en grande partie à la lenteur de leur réaction et aux fluctuations que présente leur excitabilité. Cette dernière est influencée par des facteurs tels que des hormones, des excitations transmises par les nerfs extrinsèques et, dans le cas de l'intestin, par le système nerveux intrinsèque. Les contractions spontanées débutent par une activité locale qui augmente lentement et se manifeste par un changement du potentiel et un accroissement du «tonus». Le tonus se produit dans les muscles lisses par diverses modifications de l'état physiologique. Rien ne prouve qu'il soit provoqué par un mécanisme essentiellement différent de celui des contractions rapides.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Eine Näherungsformel für die Prämie der Invalidenversicherung

Wird das Ausscheiden der aktiven Versicherten durch die Intensität der Sterblichkeit μ^a_{x+t} und die Intensität der Invalidierung ν_{x+t} gemessen, bedeutet ferner μ^i_{x+t} die Sterbeintensität der Invaliden und a^i_x den Barwert der laufenden Invalidenrente «1», so ist die kontinuierlich zu entrichtende Prämie für die anwartschaftliche, höchstens bis zum Alter von $x+n$ Jahren stetig zahlbare Invalidenrente «1» gegeben durch

$$P^i_{\overline{xn}|} = \frac{\int_0^n e^{-\delta t}\, l^{aa}_{x+t}\, \nu_{x+t}\, a^i_{x+t:\overline{n-t}|}\, dt}{\int_0^n e^{-\delta t}\, l^{aa}_{x+t}\, dt}, \qquad (1)$$

oder was dasselbe ist, durch

$$I^i_{\overline{xn}|} = \frac{\int_0^n e^{-\delta t} \int_0^t l^{aa}_{x+\tau}\, \nu_{x+\tau}\, \frac{l^i_{x+t}}{l^i_{x+\tau}}\, d\tau\, dt}{\int_0^n e^{-\delta t}\, l^{aa}_{x+t}\, dt} \qquad (2)$$

mit

$$l^{aa}_{x+t} = l^{aa}_x\, e^{-\int_0^t (\mu^a_{x+\tau} + \nu_{x+\tau})\, d\tau}$$

und

$$l^i_{x+t} = l^i_x\, e^{-\int_0^t \mu^i_{x+\tau}\, d\tau}.$$

Bei der numerischen Auswertung von (1) wird in letzter Zeit die Aktivitätsordnung l^{aa}_{x+t} meist durch die Überlebensordnung l_{x+t} ersetzt[1] und die Sterblichkeit der In-

[1] Vgl.: M. Jacob, Atti del decimo Congresso internazionale degli Attuari, t. 1, p. 304 (1934). – G. Trier, Skand. Aktuarietidskr. *29*, 143 (1946). – Vereinigung schweiz. Lebensversicherungsgesellschaften, Technische Grundlagen und Bruttotarife für Gruppenversicherungen, 1948.

validen nach der Überlebensordnung angenommen. Man gebraucht also die folgende für nicht zu lange Versicherungsdauern und nicht zu hohe Schlußalter genügend genaue Ergebnisse versprechende Näherung

$$P^{i}_{x\overline{n}|} \sim \frac{1}{l_x\, a_{x\overline{n}|}} \int_0^n e^{-\delta t}\, l_{x+t}\, v_{x+t}\, a_{x+t:\overline{n-t}|}\, dt \qquad (3)$$

oder, was wiederum dasselbe ist,

$$P^{i}_{x\overline{n}|} \sim \frac{1}{l_x\, a_{x\overline{n}|}} \int_0^n e^{-\delta t}\, l_{x+t} \int_0^t v_{x+\tau}\, d\tau\, dt\,. \qquad (4)$$

Zur ziffernmäßigen Bestimmung von $P^{i}_{x\overline{n}|}$ aus den Grundzahlen ist (4) nach einer einfachen Umformung ebensogut geeignet wie (3); diese Tatsache scheint bis jetzt nicht beachtet worden zu sein.

Aus der «Ordnung der Invaliden»

$$l^{(i)}_{x+t} = l^{(i)}_x\, e^{-\int_0^t v_{x+\tau}\, d\tau}$$

folgt

$$\int_0^t v_{x+\tau}\, d\tau = -\ln \frac{l^{(i)}_{x+t}}{l^{(i)}_x} = -\ln {}_tp^{(i)}_x = -\ln\left(1 - {}_tq^{(i)}_x\right) = {}_tq^{(i)}_x \sum_{k=1} \frac{\left({}_tq^{(i)}_x\right)^{k-1}}{k}\,. \qquad (5)$$

Weil wir ohnehin nicht zu lange Versicherungsdauern und nicht zu hohe Schlußalter voraussetzen, können wir die logarithmische Reihe in (5) durch eine geometrische annähern; wir erhalten alsdann

$$\int_0^t v_{x+\tau}\, d\tau \sim {}_tq^{(i)}_x \frac{1}{1 - \frac{{}_tq^{(i)}_x}{2}} = 2\,\frac{1 - {}_tp^{(i)}_x}{1 + {}_tp^{(i)}_x} \qquad (6)$$

und damit aus (4)

$$P^{i}_{x\overline{n}|} \sim \frac{2}{l_x\, a_{x\overline{n}|}} \int_0^n e^{-\delta t}\, l_{x+t}\, \frac{1 - {}_tp^{(i)}_x}{1 + {}_tp^{(i)}_x}\, dt\,. \qquad (7)$$

Gleichung (7) ist der numerischen Integration gleich gut zugänglich wie (3), sobald einmal alle Rechenelemente gewählt sind. Formel (3) ist vorzuziehen, wenn bei festbleibender Sterblichkeit die Intensität der Invalidierung variiert werden soll, während umgekehrt (7) geeigneter ist, bei feststehender Invalidierungshäufigkeit den Einfluß einer Variation der Sterblichkeit zu erfassen.

E. Zwinggi

Versicherungstechnische Abteilung des mathematischen Seminars der Universität Basel, den 7. April 1948.

Summary

Formulæ for the approximate evaluation of premiums for a disability pension payable continually.

Über die Änderung der Hydrolyse von Tetrachlorkohlenstoff durch Röntgenstrahlen bei Zugabe von Alkohol

In einer kürzlich[1] veröffentlichten Theorie der Wirkung ionisierender Strahlen auf einfache Systeme konnte gezeigt werden, daß die vier bekannten Arten des Verlaufes der sog. Dosiswirkungskurve unter relativ einfachen und wahrscheinlichen Voraussetzungen auseinander abgeleitet werden können. Die einfachsten Verhältnisse liegen vor, wenn die Menge der durch die Strahlung umgewandelten Substanz proportional der Strahlenmenge (Dosis) ansteigt. Von besonderer Bedeutung ist ferner der einfach exponentielle Verlauf der Strahlenwirkung, da er die Hauptstütze der sog. Trefftheorie der biologischen Strahlenwirkung bildet[1].

Neben mehreren andern untersuchten Reaktionen zeigt auch die Strahlenhydrolyse von Tetrachlorkohlenstoff in wässeriger Lösung einen der Röntgenstrahlenmenge (Dosis) in weiten Grenzen proportionalen Strahleneffekt (Bildung von Salzsäure). Dieser Wirkungsverlauf erfordert einen ganz bestimmten Reaktionsmodus, bei dem durch die Strahlung primär das Dispersionsmittel eine Veränderung («Aktivierung») erfährt, welche mit der Wahrscheinlichkeit 1 auf die darin gelöste Substanz übertragen werden muß[1, 2]. Es handelt sich dabei demnach sicher um einen *indirekten* Strahleneffekt auf das dispergierte, reaktionsfähige System.

Aus einigen neuern Beobachtungen[3] geht hervor, daß das quantitative Ausmaß der Strahlenreaktion einfacher Systeme bei Zugabe einer weitern, an sich nicht reagierenden Komponente sehr wesentlich beeinflußt wird, wobei offenbar Reaktionen bisher unbekannter Art stattfinden müssen. Um auch die Änderung des Reaktionsmodus zu untersuchen, haben wir den gesättigten wässerigen Lösungen von Tetrachlorkohlenstoff wechselnde Mengen Alkohol zugesetzt und diese Lösungen mit Röntgenstrahlen (50 kV, ohne Filter, $\lambda_0 = 0{,}25$ Å, 3300 r/min) bestrahlt und anschließend die gebildete Salzsäure (durch Messung der spez. Leitfähigkeit) bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Abbildung wiedergegeben.

Bei den alkoholfreien Lösungen erfolgt der Anstieg der Salzsäurekonzentration proportional zu der Röntgenstrahlenmenge. Ganz anders ist der Verlauf bei den alkoholhaltigen Lösungen. Hier mußten die spez. Leitfähigkeiten entsprechend den verwendeten Alkoholkonzentrationen aus Parallelversuchen an alkoholhaltigen Salzsäurelösungen korrigiert werden. Abgesehen von einem viel geringern Strahleneffekt erfolgt die Hydrolyse des Tetrachlorkohlenstoffs in Gegenwart von Alkohol (5%, 10%, 50%) exponentiell mit der Röntgenstrahlenmenge (Dosis). Die in der Abbildung dargestellte Kurve, welche sich den Meßpunkten aller verwendeten Alkoholkonzentrationen sehr gut anschmiegt, wurde gemäß der eingangs erwähnten Theorie berechnet nach der Funktion:

$$X = \frac{a}{b}\left(1 - e^{-bD}\right),$$

worin X die gebildete Salzsäuremenge, D die Röntgenstrahlendosis und a und b Konstanten bedeuten.

Die Analyse des exponentiellen Kurvenverlaufes ergibt bei den vorliegenden Bestrahlungsbedingungen eine Ionenausbeute von $a = 1{,}07$ Moleküle Salzsäure pro Ion, einen Grenzwert der Salzsäurebildung bei Gegenwart von Alkohol beliebiger Konzentration zwischen 5% und 50% von $\frac{a}{b} = 3{,}92 \cdot 10^{16}$ Moleküle Salzsäure pro cm^3 und eine «Verzögerungswahrscheinlichkeit» der Reaktion $CCl_4 \rightarrow HCl$ infolge der Gegenwart von Alkohol von

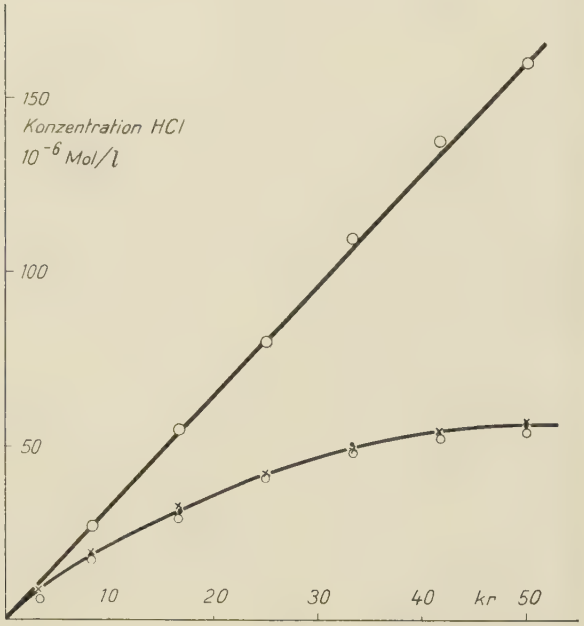
[1] W. Minder, Radiol. Clin. *16*, 73 (1947).

[1] W. Minder und A. Liechti, Exper. *1*, 298 (1945).

[2] W. Minder, Radiol. Clin. Suppl. *15*, 81 (1946).

[3] W. M. Dale, J. W. Meredith und M. C. K. Tweedie, Nature *151*, 281 (1943). – A. Mullis, W. Minder und A. Liechti, Radiol. Clin. *15*, 295 (1946). – A. G. Forssberg, Nature *159*, 308 (1947). – E. Gallico und B. Camerino, Exper. *4*, 109 (1948).

$b = 2{,}7 \cdot 10^{-17}$ cm³/Ion. Als Ionenausbeute der alkoholfreien Lösungen ergibt sich aus den hier vorliegenden und frühern Versuchen[1] $a = 1{,}15$ Moleküle Salzsäure pro Ion, d.h. innerhalb 7% derselbe Wert wie bei den alkoholhaltigen Lösungen.



Hydrolyse von Tetrachlorkohlenstoff in wässeriger Lösung durch Röntgenstrahlen unter Zugabe von Alkohol verschiedener Konzentration. Obere Kurve: alkoholfreie Lösung. Untere Kurve: Kreuze: 5%, Kreise: 10%, Punkte: 50% Alkohol. Abszisse: Strahlendosis in kr (1000 r).

Es darf somit als sicher angenommen werden, daß die Salzsäurebildung aus alkoholhaltigen, wässerigen Lösungen von Tetrachlorkohlenstoff durch Röntgenstrahlen nach der erwähnten Theorie vor sich geht, und damit die Ursache des einfachen exponentiellen Verlaufes der Strahlenwirkung zum mindesten im vorliegenden Fall kein «Treffervorgang» sein kann. Über den physikalisch-chemischen Inhalt der «Verzögerungswahrscheinlichkeit» b sollen noch keine genauern Angaben gemacht werden. Eine Bindung der durch die Röntgenstrahlen entstandenen Salzsäure an Alkohol unter Bildung von Äthylchlorid ist bei den vorliegenden, sehr geringen Konzentrationen unwahrscheinlich. Sehr ähnliche Verhältnisse scheinen auch bei der Zersetzung von Bromoform durch Röntgenstrahlen vorzuliegen. Die Versuche werden fortgesetzt.

W. Minder, H. Knuchel und P. Gurtner

Röntgeninstitut der Universität Bern, den 15. Januar 1948.

Summary

Hydrolysis of carbon tetrachloride in aqueous solutions by X-rays is changed quantitatively and qualitatively when alcohol is added to the solutions. This change is conform with a new theory of the actions of radiations published recently by one of the authors.

[1] W. Minder, Schweiz. med. Wschr. *77*, 194 (1947).

Aspects of the Theory of Hydrogen Overpotential

I. "*B*" *Value of the Prototropic Transfer Theory*

In the theory of hydrogen overpotential by Eyring, Glasstone, and Laidler[1] according to which the slow reaction at the cathode is the transfer of a proton from a water molecule in the solution to one attached to the electrode surface, the term

$$B = \varepsilon \cdot C \cdot \frac{k\,T}{h}\, e^{\frac{\Delta S}{R}}\, \varepsilon^{\frac{-\Delta H}{RT}}$$

(where C is the concentration of the species discharged and ΔS is the entropy change in the reaction) should be approximately constant for various cathodes in acid and alkaline solution. Upon the constancy of B rests most of the evidence in favour of the theory. Some new (preliminary) values[2] of ΔH (the energy of activation of the reaction at the reversible potential) for Pb and Cu cathodes, and also for this quantity on Pt for oxygen overpotential in alkaline solution[3] are now available, and have been used with other published data[4] for extended calculations of B from ΔH and the exchange current. These results are collected in the table. It is of special interest to note that only in one of them is the B value alkaline solution the same as that in acid solution.

Further, only eight of the thirteen systems examined here have B values of the approximately constant value 10^2, and of these, six are from measurements at the same concentration in acid solution. (It seems valid to include the system Hg in alkaline solutions in this estimate. It has been shown[5] that amalgam formation is unimportant at the low current densities relevant to the calculations of B.) These facts seem to withdraw support from the claim of the theory to give a *general* mechanism of hydrogen and oxygen overpotential in acid and alkaline solutions.

Values of ΔH for the systems mentioned in this table, have been obtained from values of ΔG calculated on the assumption of the applicability of Eyring, Glasstone, and Laidler's theory and the value of the entropy change for the reaction 2 HOH $\rightarrow$ $H_3O^+ + OH^-$ (– 34·4 entropy units).

System	B
(1) *Hydrogen overpotential*	
Hg / 0·2 n H_2SO_4	$1 \cdot 10^2$
Ga / 0·2 n H_2SO_4	$3 \cdot 10^2$
Woods metal / 0·2 n H_2SO_4 .	$1 \cdot 10^2$
Cu / n HCl	$4 \cdot 10^2$
Pt / (bright) 0·2 n H_2SO_4 . .	$2 \cdot 10^2$
Pd / 0·2 n H_2SO_4	$1 \cdot 10^2$
Pd / 0·2 n NaOH	$2 \cdot 10^2$
Hg / 0·2 n NaOH	$2 \cdot 10^2$
Pt / (bright) 0·2 n NaOH . .	$4 \cdot 10^2$
Hg / 0·2 n H_2SO_4	$2 \cdot 10^3$
Pb / n HCl	$3 \cdot 10$
(2) *Oxygen overpotential*	
Pt / 0·2 n H_2SO_4	$5 \cdot 10^2$
Pt / 0·1 n NaOH	$1 \cdot 10^6$

[1] H. Eyring, S. Glasstone, and K. J. Laidler, J. Chem. Physics *1*, 1053 (1939).

[2] S. Kaminsky, unpublished.

[3] H. P. Stout, Faraday Society Discussion on Electrode Processes (Manchester, 1947).

[4] J. A. V. Butler, Electrocapillarity (London, 1940), p. 128.

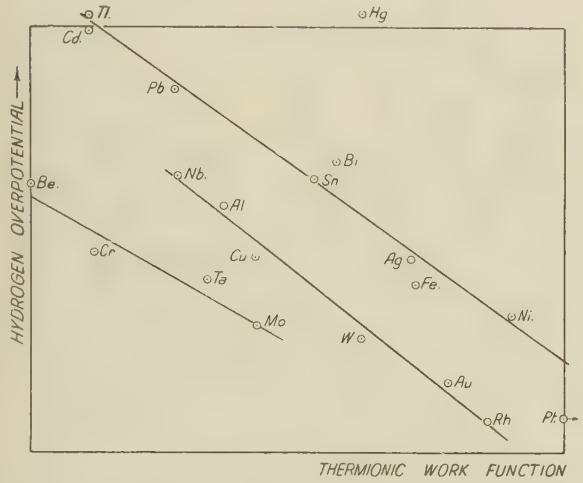
[5] H. F. Kenyon, Diss. (Cambridge, 1937).

For hydrogen overpotential, the differences between the values thus obtained and that from experiment appear to fall into two groups corresponding approximately to B values of 10^{-2} and 10^{2}, and they have values of about -4 and 1 kilo cal.s respectively.

II. *Thermionic Work Function of Overpotential*

The dependence of observed values of hydrogen overpotential for many metals upon the experimental values of the thermionic work functions for clean metals[1] is shown in the Figure. The behaviour of the metals in this respect seems to be divisible into two definite, and one less definite, groups. It is notable that mercury does not fit into any of these groups. Statistical analysis of the results show that there are three distinct lines and that the top two lines have significantly different slopes.

Metals with large values of the thermionic work function have a comparatively large electron affinity. This



seems to imply a relatively strong attraction of the electron of the adsorbed hydrogen atom to the metal surface so that a correlation might be expected between high work function and strong adsorption of atomic hydrogen. Hence, the relation shown in the Figure (i.e. the decrease in overpotential with increasing work function) is consonant with only those theories of hydrogen overpotential in which adsorption of hydrogen atoms is the predominating factor determining the rate of the slow reaction at the cathode-solution interface. This inference, and connected matters, will be discussed in detail in a forthcoming paper.

J. O'M. Bockris and A. M. Azzam

The Laboratories of Inorganic and Physical Chemistry, Imperial College, London, January 27, 1948.

Zusammenfassung

1. Unter Benützung einer Theorie von Eyring, Glasstone und Laidler werden Messungen der Überspannung von Wasserstoff und Sauerstoff an verschiedenen Metallen ausgewertet. Hierbei werden insbesondere die Werte einer für die Theorie wesentlichen Konstante «B» berechnet. Es ergibt sich, daß diese Größe «B» nur in 8 von 13 untersuchten Fällen ein und denselben, vom Material und von der Konzentration unabhängigen Wert besitzt. Nach der Auffassung der genannten Autoren sollte die Material- und Konzentrationsunabhängigkeit, bzw. Konstanz allgemein vorhanden sein. Die Theorie von Eyring, Glasstone und Laidler kann also in ihrer jetzigen Gestalt sicher nicht allgemeingültig sein.

2. Für eine Reihe von Metallen werden die unter vergleichbaren Versuchsbedingungen beobachteten Werte der Überspannung von Wasserstoff gegen die entsprechenden Elektronenaustrittsarbeiten aufgetragen. Hierbei ergibt sich eine Trennung der Metalle in zwei Hauptgruppen. Innerhalb jeder dieser Gruppen nimmt die Größe der Überspannung mit steigenden Werten der Austrittsarbeiten ab.

[1] J. O'M. Bockris, Nature *159*, 539 (1947).

La formule chromosomique de *Blaps mortisaga* L. (Col. Tenebr.)

Le genre *Blaps* n'est connu cytologiquement que par un seul de ses représentants, *B. lusitanica* Herbst, étudié par Nonidez en 1914, 1915 et 1920.

Cette espèce est remarquable par le nombre élevé d'hétérochromosomes qu'elle possède. Les 35 chromosomes que comptent les cellules diploïdes forment à la première division de maturation 15 tétrades autosomiques et un complexe sexuel pentavalent. Ce dernier se répartit très inégalement à l'anaphase auxocytaire: quatre éléments se dirigent vers le même pôle, les secondes cinèses réductionnelles montrant respectivement 16 et 19 chromosomes.

Qu'en est-il des autres espèces de ce genre ? Présentent-elles des variations numériques importantes et le mécanisme sexuel a-t-il évolué de la même manière dans tout le groupe ? Une étude cytologique comparée de différents *Blaps* pouvait donc offrir quelque intérêt, ce que justifient déjà les premiers résultats obtenus par l'examen de *B. mortisaga* L.

Chez ce Ténébrionidé, les mitoses spermatogoniales sont constituées par 36 chromosomes de petite taille (leur longueur est comprise entre 0,6 et 2 μ) et fortement nucléinisés (fig. 1); la position du centromère est difficile à préciser, si ce n'est dans les plus grands éléments qui sont certainement métacentriques. Il est impossible de déceler à ce stade la présence de chromosomes sexuels.

Les premières divisions réductionnelles comprennent 16 bivalents autosomiques globuleux et le complexe hétérochromosomique tétravalent (fig. 2). La morphologie de celui-ci est difficile à comprendre dans les métaphases en vue polaire et ne peut être analysée clairement qu'en vue latérale: deux éléments sont situés dans l'axe du fuseau; un troisième leur est perpendiculaire; ces trois chromosomes sont maintenus ensemble par un triple chiasma; le quatrième est couché dans le plan équatorial et présente un chiasma avec l'extrémité distale du troisième (fig. 3). Les chromosomes sexuels subissent, comme les autosomes, leur réduction à la première anaphase: 3 passent à l'un des pôles en conservant leurs connections alors que le dernier gagne le sommet opposé du fuseau (fig. 5). Il arrive exceptionnellement que la ségrégation du complexe sexuel soit précoce; dans ce cas, on observe encore un groupe de 3 chromosomes unis par leurs chiasmas et un univalent métacentrique (fig. 4).

Les deuxièmes divisions de maturation montrent des cinèses à 17 et à 19 chromosomes, et s'effectuent normalement. Les hétérochromosomes ne peuvent être distingués et la comparaison entre les deux types de métaphases apprend uniquement qu'ils doivent être de taille moyenne (fig. 6 et 7).

Blaps mortisaga L. Les hétérochromosomes en pointillé. Sanfelice. Cristal violet. Grossissement linéaire 5200.

Fig. 1. Division spermatogoniale.

Fig. 2. Métaphase de 1re cinèse réductionnelle en vue polaire.

Fig. 3. Métaphase de 1re cinèse réductionnelle en vue latérale.

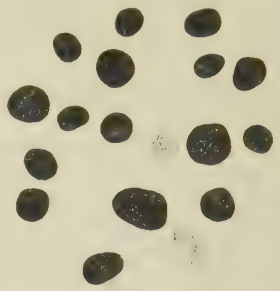


Fig. 4. Métaphase de 1re cinèse réductionnelle en vue polaire, avec le complexe sexuel dissocié précocement.

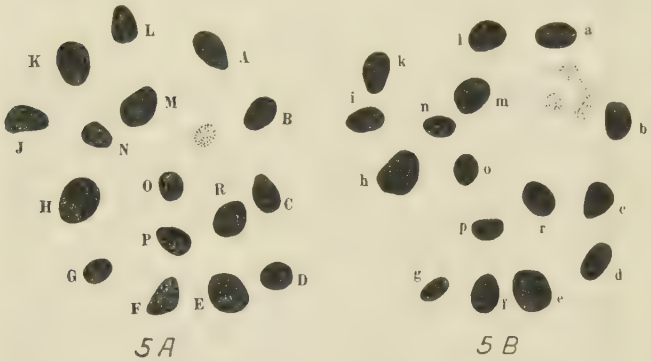


Fig. 5. *A* et *B*, deux plans en vue polaire d'une anaphase de 1re division réductionnelle.

Fig. 6. Métaphase de 2me division réductionnelle à 17 chromosomes.

Fig. 7. Métaphase de 2me division réductionnelle à 19 chromosomes.

L'examen du mâle ne permet pas de préciser s'il s'agit d'un *X* ou d'un *Y* multiple; seule l'étude de la femelle pourra trancher la question. Mais il ne semble pas, du moins pour l'instant, que le complexe sexuel soit composé en partie par des chromosomes surnuméraires. Je n'ai remarqué aucune variation numérique soit dans les différentes cellules d'un même individu, soit entre insectes provenant d'une même population de Lausanne (Suisse).

Blaps mortisaga diffère donc de *B. lusitanica* par un chromosome de plus dans la formule diploïde et par un hétérochromosome de moins. La grande paire de chromosomes qui entre dans la composition du complexe sexuel chez celle-ci est autosomique chez celle-là. Mais ces deux espèces sont bien distinctes de *B. gigas* qui possède 19 chromosomes diploïdes et qui est probablement de digamétie *XO* (Guénin, inédit).

H. A. Guénin

Genetisch Instituut der Rijks-Universiteit, Groningue, le 1er mars 1948.

Summary

A study has been made of the chromosomes of *Blaps mortisaga* L. The diploid number is 36. There are four sex-chromosomes which form a single configuration at the first division of maturation and disjoin so that three pass to one pole and the fourth to the other. A further study will be made on the female to indentify the type of the sex-chromosomes.

Sur l'action de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique sur la croissance des racines de *Zea mays* et de *Pisum* cultivées *in vitro*

Les recherches de Zimmerman[1] ont fait connaître un grand nombre d'acides phénoxyacétiques dont certaines positions sont substituées par le chlore. L'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (acide 2,4-D) est l'un des dérivés les plus actifs. Les Dicotylédones y sont beaucoup plus sensibles que les Monocotylédones, ce qui permet d'utiliser cette substance comme *herbicide sélectif*. Le mode d'action de l'acide 2,4-D et surtout les modifications histologiques qu'il détermine suggèrent qu'il s'agit d'une hétéroauxine synthétique dont les propriétés devraient être les mêmes que celles de l'acide indole-acétique[2].

Cette analogie nous a incité à entreprendre une série d'expériences dont le but est de déterminer la nature de l'action de l'acide 2,4-D sur la croissance de racines (*Zea mays*, *Pisum*) cultivées aseptiquement en milieu synthétique.

Le graphique ci-joint exprime les résultats d'une expérience caractéristique. Nous relevons une action stimulante sur la racine de *Zea mays*, l'optimum se manifestant à la concentration 10^{-11} mol. La sensibilité de la racine de *Pisum* est beaucoup plus marquée. En effet, à la concentration 10^{-7} mol la croissance de la racine de *Pisum* est fortement inhibée, alors que celle de *Zea mays*

[1] P. W. Zimmerman, Torreya *43*, 98 (1943).

[2] L. Arvy et J. Lhoste, Ann. Sci. nat. Bot., 11e sér., 305 (1947).

ne réagit pas. Une diminution de la concentration jusqu'à 10^{-12} mol ne suffit pas à déclancher une stimulation par rapport aux contrôles.

Nous retrouvons ici cette succession d'effets accélérateur tout d'abord, puis inhibiteur, en fonction de la concentration croissante de l'hormone, que GEIGER a mis en évidence pour la première fois avec les racines de *Zea mays*, cultivées *in vitro* en présence d'acide indole-acétique. Dans ce cas, l'action optimale se manifeste à la concentration $2{,}86 \cdot 10^{-11}$ mol[1].

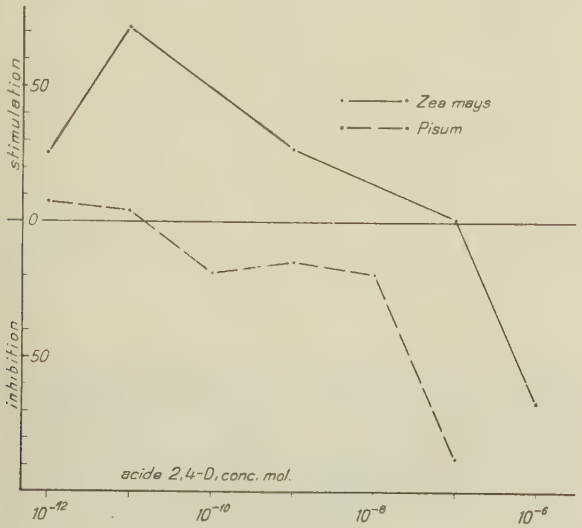


Fig. 1. Sur l'abscisse, concentrations de l'acide 2,4-D; sur l'ordonnée, stimulation ou inhibition de la croissance en % par rapport aux contrôles.

Ces résultats correspondent exactement à ceux que RAOUL et GAUTHERET[2] ont obtenus en faisant agir l'acide 2,4-D sur des cultures de tissus de Carotte et de Topinambour en milieu aseptique.

L'analogie frappante que nous relevons entre l'action de l'acide indole-acétique et celle de l'acide 2,4-D constitue un nouvel argument en faveur de la nature hormonale de ce dernier. Une seule différence se manifeste: la toxicité de l'acide 2,4-D augmente en fonction de la concentration, mais beaucoup plus brusquement que celle de l'acide indole-acétique.

M. BEIN et W. H. SCHOPFER

Institut et Jardin botaniques de l'Université, Berne, le 12 mars 1948.

Summary

(1) A response of *Zea mays* and *Pisum* roots cultured aseptically to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid has been observed.

Depending on the concentration *Zea mays* shows an increase of the growth rate (optimal concentration 10^{-11} mol) which turns over to an inhibition (above 10^{-7} mol). The curve is similar to that obtained by 3-indoleacetic acid, which proves the phytohormonal character of 2,4-D.

(2) The *Pisum* root is more sensitive than the *Zea mays* root. A concentration of 10^{-7} mol inhibits *Pisum* in a high degree, while *Zea mays* is no more inhibited, thus demonstrating the selective herbicidal action of 2,4-D against isolated roots of Dicotyledons cultured *in vitro*.

[1] M. GEIGER, Jb. wiss. Bot. *84*, 242 (1936).

[2] Y. RAOUL et R. GAUTHERET, C. R. Soc. Biol. (Paris) *141*, 129 (1947).

Der Einfluß der Temperatur auf die Giftwirkung des DDT bei Honigbienen (*Apis mellifica* L.)

Infolge der vorzüglichen insektiziden Eigenschaften der DDT-Produkte: Dauerkontakt- und Fraßwirkung, verbunden mit großer Wirkungsbreite, ist es nicht verwunderlich, daß schon früh die Frage der Gefährdung von nützlichen Insekten, vorab der Honigbienen, aufgerollt wurde. Als erster nahm WIESMANN[1] vor sechs Jahren zu diesem Problem Stellung. Seitdem haben eine Reihe weiterer Autoren[2] über «DDT und Bienen» gearbeitet, ohne daß es bis heute gelungen wäre, zu einer allgemein anerkannten Ansicht zu gelangen. Es entwickelte sich vielmehr eine Kontroverse zwischen folgenden scheinbar widersprechenden Feststellungen.

1. Auf Grund von Laborversuchen wird die Ansicht vertreten, DDT-Produkte seien für Bienen in hohem Maße giftig.

2. Großversuche unter natürlichen Bedingungen, einzelne Laborversuche sowie jahrelange praktische Erfahrung sprechen dafür, daß die normale Anwendung von DDT-Präparaten in der landwirtschaftlichen Praxis die Bienenzucht in keiner Weise gefährdet.

Es ist naheliegend, die Ursache dieser Kontroverse in verschiedenen Versuchsbedingungen zu suchen. Die Einzelbiene in Gefangenschaft reagiert nicht gleich wie die Biene im sozialen Verbande des Volkes: verschiedene Reizbarkeit, veränderte Stoffwechselbedingungen. So entledigt sich die Biene normalerweise ihres Kotes im Freien, fliegend. In Gefangenschaft dagegen wird die Analblase überlastet; die Exkremente bleiben länger im Innern des Insektenkörpers und Giftstoffe können daher länger einwirken.

Besonders charakteristisch für Bienen ist ihr Wärmehaushalt. Diesem wurde in den Laborversuchen oft zu wenig Rechnung getragen.

Methodik. Um den Einfluß der Temperatur auf die DDT-Wirkung kennenzulernen, wurde folgende Versuchsmethode gewählt:

In drei gelüfteten Thermostaten von 20, 28 und 36°C wurden Bienen in speziellen Kästchen *dauernd* einem DDT-Belag ausgesetzt und täglicher Futterverbrauch und Totenfall bestimmt.

Innenmaße der Käfige: 40/115/110 mm.
Durchschnittliche Anzahl Bienen pro Käfig: 50.
Futterlösung: 25% Rohrzucker + 5% Honig.
Relative Luftfeuchtigkeit: 50–70%.
DDT-Belag:

Verwendete Mittel		Dosierung Konzentration	DDT/m^2 in g
Marke	DDT-Gehalt in %		
A. Gesarol 50 (Spritzmittel) .	50	0,2%; 1000 l/ha	0,1
B. Gesarol Stäubemittel . .	5	25 kg/ha	0,125
C. Unbehandelte Kontrolle .			

[1] R. WIESMANN, Neue Versuche mit Arsenersatzstoffen im Obstbau, Schweiz. Z. Obst- u. Weinbau (1942); Weitere Versuche über Gesarol und Honigbienen, Schweiz. Z. Obst- u. Weinbau (1942).

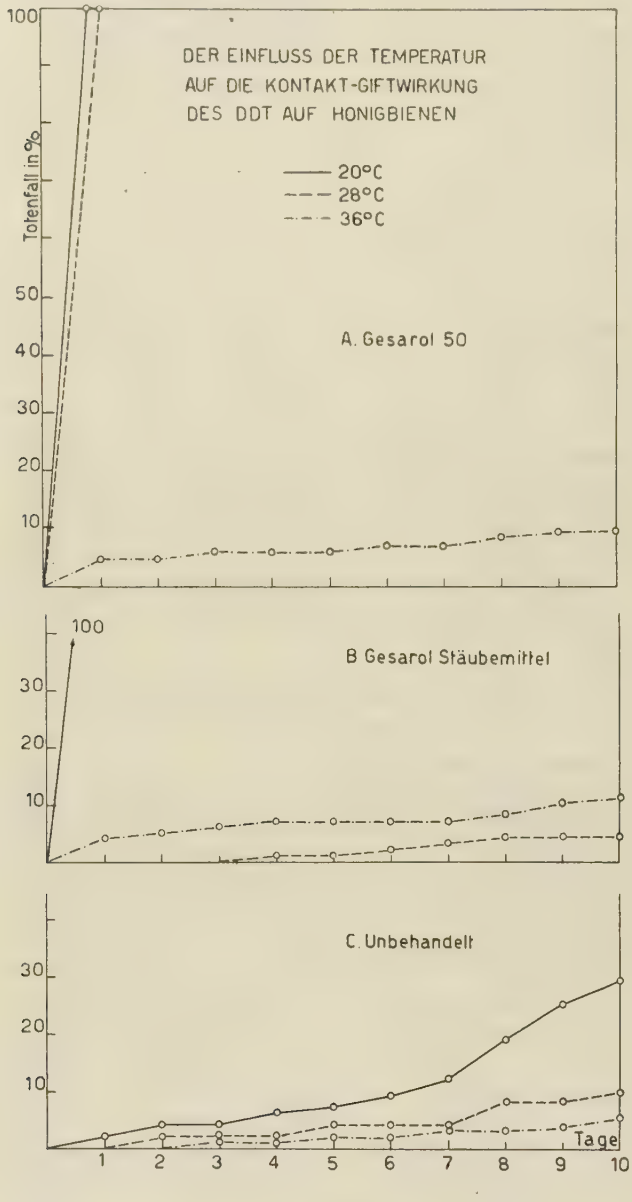
[2] J. E. ECKERT, The Effect of DDT on Honeybees, J. Ec. Ent. *38*, No. 3, 369 (1945). – O. HAMMER and E. KARMO, Studier over de kemiske Plantebeskyttelsesmidlers Giftighed overfor Honningbier, Tidsskrift for Planteavl. *51* (1947). – H. THIEM, Ist Gesarol für Honigbienen schädlich? Zweigstelle der Biologischen Reichsanstalt in Heidelberg-Wiesloch (1945). – S. E. MCGREGOR and C. T. VORHIES, Beekeeping near cotton fields dusted with DDT. Bee Culture Investigations Beltsville Research Center (1947). – C. G. BUTLER, The British Beekeepers Association. Abridged Minutes for Publication (1946).

Der DDT-Belag wurde auf Wellkarton appliziert, mit welchem 5 Innenflächen der Käfige ausgekleidet wurden. Die 6. Fläche bestand aus Glas. Die Bienen hielten sich beinahe ausschließlich auf dem Wellkarton, also auf behandelter Unterlage auf.

Behandlung: 7. 4. 48.

Versuchsbeginn: 12. 4. 48.

Für jede Temperaturstufe und für jedes Mittel sowie für die unbehandelte Kontrolle wurden 2 Kästchen angesetzt.



Resultate

1. Bei 36° C läßt ein dauernder Aufenthalt auf dem DDT-Suspensions- und Staubbelag keine Giftwirkung auf Bienen erkennen.

Durchschnittlicher Totenfall in 10 Tagen: A 9,5%; B 11%; C 5,5%.

2. Bei 28° C wirkt der Suspensionsbelag (Gesarol 50) toxisch; der Staubbelag wird gut ertragen.

Durchschnittlicher Totenfall: A 100% in 1 Tag; B 4,5% in 10 Tagen; C 10% in 10 Tagen.

3. Bei 20°C wirken beide Mittel toxisch; nach 1 Tag sind alle Bienen tot (Kontrolle 29% tot in 10 Tagen).

In einem weiteren Käfigversuch wurden Bienen durch ein Drahtnetz (bei 20°C) mit 5%igem DDT-Stäubemittel *direkt* bestäubt (entsprechend 25 kg/ha), nach 20 Min. in Thermostaten von 20°, 28° und 36° gebracht. Nur bei 20° war eine eindeutig toxische Wirkung feststellbar: nach 1 Tag waren alle Versuchstiere tot. Bei 36° hielt sich der Totenfall im Rahmen der unbehandelten Kontrolle. Die Bienen bei 28° verhielten sich intermediär.

Alle diese Angaben sind nur im Hinblick auf die gestellte Versuchsfrage, Einfluß der Temperatur, zu bewerten. Sie sind mit den unumgänglichen Mängeln der Laborversuche behaftet und haben also nur relative und nicht absolute Gültigkeit.

Die Versuche zeigen, daß innerhalb des geprüften Temperaturbereiches die *insektizide Wirkung des DDT mit steigender Temperatur nachläßt.* Es macht sich eine deutliche *Thermoresistenz* gegenüber DDT bemerkbar. Sie scheint eine spezifische Eigenschaft des DDT und nicht der Bienen zu sein, da sich auch andere Insekten ähnlich verhalten. Offenbar spricht die Abbaureaktion deutlicher auf die Temperatur an als der Angriff des DDT. (Ein vergleichsweise geprüftes 5%iges Hexa-Stäubemittel tötet schon in der Dosierung von 0,0625 g Hexachlorcyclohexan pro m² sämtliche Bienen in 6 Stunden.)

Die Thermoresistenz erlangt bei den Bienen besonders große Bedeutung. Bienenvölker unterhalten vom Februar bis September zur Heranzucht der Brut, im Innern des Stockes, eine ziemlich konstante Bruttemperatur von 34–36° C. Die Körpertemperatur der Einzelbiene außerhalb des Stockes hängt wohl von der Umgebungstemperatur ab. Sie wird aber anderseits durch die Muskeltätigkeit beträchtlich gesteigert. Himmer[1] bestimmte für Arbeiterinnen einen durchschnittlichen Temperaturüberschuß von 12,4° C gegenüber der Außentemperatur.

Damit löst sich die eingangs erwähnte Kontroverse. Bei tiefer Temperatur (Labortemperatur) wirken DDT-Beläge auf Einzelbienen in Gefangenschaft stark toxisch; die Bienen können sich nicht – weder gegenseitig noch durch Fliegen – erwärmen. Im Stock dagegen sind sie, infolge der hohen Bruttemperatur, weitgehend DDT-resistent. Bienen, die außerhalb des Stockes im Freien mit DDT in Berührung kommen, entgiften sich wahrscheinlich durch Muskelwärme während des Fluges und suchen zudem, nach Beobachtungen von McGregor und Vorhies[2] warme Stellen auf.

In der Schweiz wurde nach 6 Jahren DDT-Anwendung (Gesarol-Produkte) noch keine DDT-Vergiftung eines Bienenvolkes bekannt. In den Vereinigten Staaten werden DDT-Produkte in großem Maßstabe verwendet (Behandlungen vom Flugzeug aus). Trotzdem kann Butler[3] feststellen:

"In U.S.A., not one single authentic case of poisoning of bees in the field with DDT had been reported."

Wenn auch nicht alle Autoren ihre Ansicht gleich deutlich aussprechen, können wir doch feststellen, daß uns bis heute noch *kein einziger Fall einer Bienenvolkvergiftung infolge DDT-Anwendung in der Landwirtschaft* bekannt wurde. Die Thermoresistenz trägt wesentlich zum Verständnis dieser Tatsachen bei.

E. Häfliger

Biologische Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, den 23. April 1948.

[1] A. Himmer, Körpertemperaturmessungen an Bienen und anderen Insekten, Erlanger Jb. für Bienenkunde, Bd. 3 (1925).

[2] S. E. McGregor and C. T. Vorhies, Beekeeping near cotton fields dusted with DDT. Bee Culture Investigations Beltsville Research Center (1947).

[3] C. G. Butler, The British Beekeepers Association: Abridged Minutes for Publication (1946).

Summary

The action of DDT on honey-bees depends to a high extent on the temperature (see graph). At 36°C (breeding temperature) DDT has a far weaker insecticidal action than at 20°C (laboratory temperature). This shows that the insecticidal properties of DDT diminish with the raise of temperature.

This resistance to DDT at higher temperature is most propitious for bee-keeping and also explains the fact why in agricultural practice there has been no corroborated case of poisoning of bees, though in laboratory tests DDT avered itself to be toxic to bees.

A propos d'antibiotiques insolubles

A. – *Sels insolubles de pénicilline G*

D'après certains auteurs[1, 2], la pénicilline est inactivée par un grand nombre d'ions métalliques: cuivre, plomb, zinc, cadmium, nickel, mercure et uranium. D'après Bacharach et Hems[2], le fer inactiverait également la pénicilline, quoique moins rapidement.

Ce résultat, inattendu parce qu'en contradiction avec les données de la littérature, nous a amenés à examiner d'autres sels insolubles de la pénicilline, au point de vue de leur activité.

Nous avons constaté que non seulement le sel ferrique, mais aussi les sels d'argent, de cuivre, d'or et d'uranium présentent une nette activité *in vitro*. Les tests d'activité ont été effectués sur plaques d'agar ensemencées de staphylocoques, d'une part en y déposant une minime quantité de ces différents sels fraîchement précipités et lavés, d'autre part en y plaçant des disques de papier buvard ayant reçu successivement les solutions du sel métallique et de la pénicilline. Cette dernière technique montre que même dans une proportion de cent atomes de métal pour une molécule de pénicilline, celle-ci conserve intégralement son activité (fig. 1 et tableau).

La divergence de nos résultats et de ceux mentionnés plus haut pourrait peut-être s'expliquer par le fait que nous avons utilisé dans nos expériences de la pénicilline G cristallisée.

B. – *Sel insoluble de streptomycine*

En suite des expériences cliniques satisfaisantes que nous avons faites avec un sel insoluble de la pénicilline

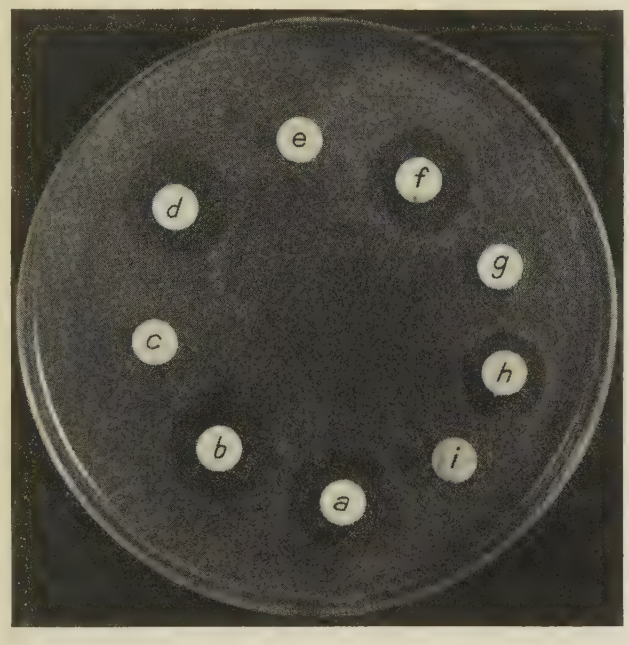


Fig. 1. Plaque d'agar ensemencée de staphylocoques, sur laquelle sont déposés des disques de papier-buvard ayant reçu:
a pénicilline;
b, *d*, *f*, *h* chlorure ferrique + pénicilline, à raison de respectivement 1, 10, 100 et 1000 atomes de fer par molécule de pénicilline;
c, *e*, *g*, *i* les mêmes quantités respectives de chlorure ferrique.
La même expérience a été effectuée avec des sels d'argent, de cuivre, d'or et d'uranium. Les résultats figurent dans le tableau à la page 226.

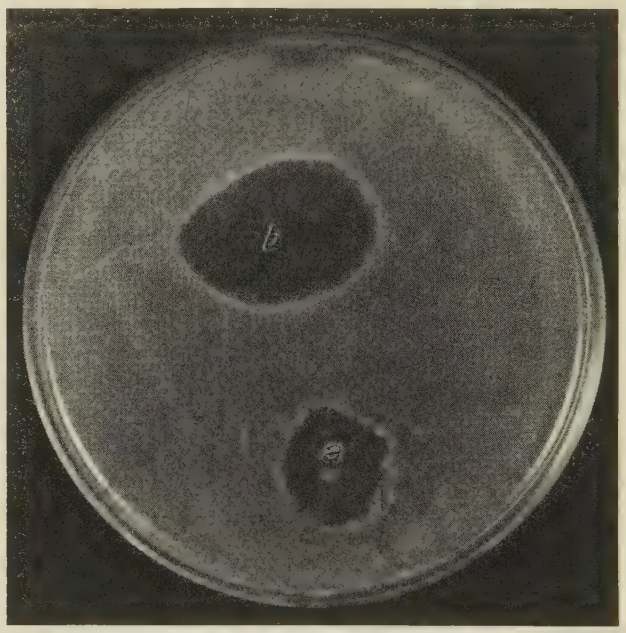


Fig. 2. Test qualitatif d'activité de l'oléate de streptomycine. Plaque d'agar ensemencée de *B. subtilis*, sur laquelle ont été déposées de petites quantités (non mesurées) de l'oléate *a* (conservé à l'état sec pendant deux mois à température ordinaire) et du sulfate de streptomycine *b*.

Or, dans une publication antérieure[3], trois d'entre nous ont démontré l'activité de la pénicilline ferrique, *in vitro* et *in vivo*, et nous avons tiré parti de cette constatation pour mettre au point une pénicilline retard dont nous reparlerons dans une publication ultérieure.

en suspension huileuse, nous avons cherché un composé insoluble de la streptomycine susceptible d'augmenter sa valeur thérapeutique en prolongeant la durée de son action car, dans ce cas aussi, l'élimination de l'antibiotique par les urines rend son effet trop passager.

Nous avons constaté que l'oléate de streptomycine est insoluble dans l'eau et actif *in vitro* (*B. subtilis*) (fig. 2).

Ce composé pourrait éventuellement être préparé extemporanément par le médecin, d'une manière analogue à celle que nous avons décrite à propos du sel ferrique de la pénicilline. Comme celui-ci, l'oléate de streptomycine est lipophile et pourrait donc être injecté en suspension huileuse.

W. Jadassohn, E. Cherbuliez, P. Boymond et H. Isler.

[1] E. P. Abraham and E. Chain, Brit. J. Exp. Path. *23*, 103 (1942). – S. Monash, Science *106*, 370 (1947); J. Invest. Derm. *9*, 157 (1947).

[2] A. L. Bacharach and B. A. Hems, in: Fleming, Penicillin (Blakiston, Philadelphia, 1946), p. 25.

[3] W. Jadassohn, P. Boymond et H. Isler, Revue médicale de la Suisse romande, *67*, 788 (1947).

Activité antistaphylococcique comparée de pénicilline G et de mélanges pénicilline G + sel métallique

Produit utilisé	Rapport atomes de métal / mol pénicilline	Diamètres des halos* (mm)				
		Plaque I**	Plaque II	Plaque III	Plaque IV	Plaque V
		$FeCl_3$	$AgNO_3$	$CuSO_4$	$AuCl_3$	UO_2SO_4
Pénicilline (sel sodique)	0	16	17	17	15	17
Sel de métal + pénicilline	1	16	17	17	15	17
Sel de métal (même quantité) . .		0	0	0	0	0
Sel de métal + pénicilline	10	16	17	17	15	16
Sel de métal (même quantité) . .		0	0	0	0	0
Sel de métal + pénicilline	100	16	17	17	15	16
Sel de métal (même quantité) . .		0	0	0	0	0
Sel de métal + pénicilline	1000	10	18	6	15	17
Sel de métal (même quantité) . .		0	10	0	7	0

* Diamètre total moins le diamètre du disque de papier. ** Voir fig. 1.

Clinique dermatologique et Laboratoire de chimie pharmaceutique universitaires, Pharmacie de l'Hôpital cantonal de Genève, le 6 mars 1948.

Summary

The authors show the antibiotic activity of water-insoluble salts of hydrosoluble antibiotics in the case of penicillin G (salts of iron, copper, silver, gold, and uranium) and streptomycin (oleate).

Osservazioni preliminari, chimiche e farmacologiche, sulla murexina[1]

1.° *Preparazione e caratteristiche di alcuni sali puri di murexina.*

Estratti alcoolici o acetonici di zona mediana di organo ipobranchiale di *Murex trunculus*[1, 2] vengono svaporati e il residuo oleoso ripreso con quantità di acqua distillata sufficienti a discioglierlo completamente.

L'aggiunta a campioni di questi liquidi di soluzioni acquose sature di acido picrico, acido picrolonico, acido stifnico, acido flavianico o sale di Reinecke determina un loro forte intorbidamento e il successivo depositarsi di abbondanti precipitati amorfi o cristallini.

I precipitati ottenuti con gli acidi picrico, picrolonico, stifnico e flavianico possono essere purificati per ricristallizzazione dall'acqua bollente, previa aggiunta di un po' di carbone animale che adsorbe, fra il resto, impurezze di odore fecaloide derivanti dalla trunculopurpurina. Il reineckato grezzo viene purificato attraverso sua dissoluzione in acetone e riprecipitazione a mezzo di cauta aggiunta di acqua.

Tutti i prodotti puri così ottenuti sono sali di murexina. Eccone alcune caratteristiche:

Picrato di murexina: lamelle più o meno allungate e fini aghi intrecciati. P. f. 221–222°.

Picrolonato di murexina: tavole quadrangolari. P. f. 242° (con decomposizione) (fig. 1).

Flavianato di murexina: lunghi aghi, spesso intrecciati. P. f. 320° (con decomposizione).

Stifnato di murexina: tozzi aghi lanceolati e incurvati. P. f. 217° (con decomposizione) (fig. 2).

Reineckato di murexina: formazioni amorfe con aggregati cristallini drusiformi. P. f. 186–188° (con decomposizione).

Sono stati allestiti anche il cloraurato, il cloroplatinato, l'ossalato e il cloruro di murexina, quest'ultimo assai igroscopico.

Trattando con soluzioni acquose sature di acidi picrico, picrolonico o stifnico estratti ipobranchiali previamente riscaldati a 100° per 10 min con NaOH n e poi neutralizzati non si ha più formazione di alcun precipitato. L'aggiunta di soluzione acquosa di sale di Reinecke determina invece subito la comparsa e il depositarsi di numerosissime, sottili lamelle iridescenti, facilmente solubili in acetone. Per cauta aggiunta alla soluzione acetonica di acqua calda sedimentano subito, o dopo raffreddamento, delle belle lamelle esagonali che fondono con decomposizione a 268–270°.

[1] V. Erspamer e F. Dordoni, Arch. int. Pharmacodyn. *74*, 263 (1947).

[2] V. Erspamer, Arch. int. Pharmacodyn. *74*, 113 (1947).

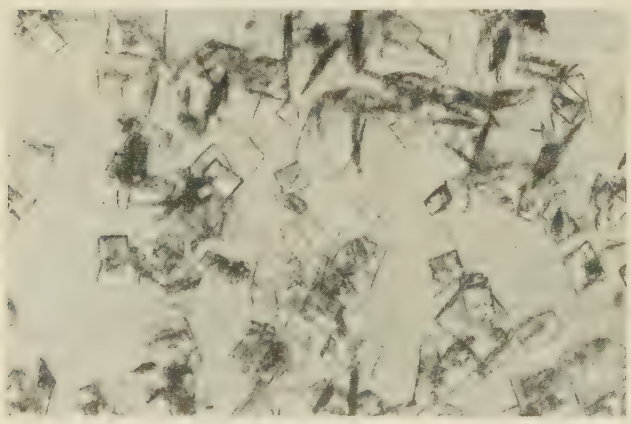


Fig. 1. Picrolonato di murexina, ricristallizzato dall'acqua.

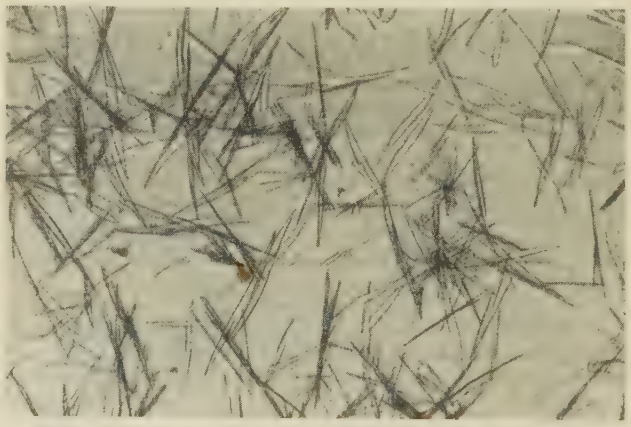


Fig. 2. Stifnato di murexina, ricristallizzato dall'acqua.

I caratteri cristallografici e il p. f. delle lamelle coincidono esattamente con quelli riscontrabili per il reineckato di colina, preparato dal cloruro.

La miscela del reineckato di colina e del reineckato del prodotto di idrolisi alcalina della murexina fonde a 268–270°.

Risulta così dimostrato che la murexina è un derivato della colina.

La possibilità, ammessa nel precedente lavoro, che si trattasse del derivato di una colina omologa viene pertanto a cadere.

È in corso lo studio microanalitico del picrato e dell'ossalato di murexina.

2.° *Contenuto in murexina dell'organo ipobranchiale di Murex trunculus, Murex brandaris e Tritonalia erinacea.*

È stato determinato il contenuto in murexina, espresso in picrato, di numerosi estratti alcoolici e acetonici di organo ipobranchiale di *Murex trunculus, Murex brandaris* e *Tritonalia erinacea.*

Reattivo biologico: muscolo retto dell'addome di rana non eserinizzato.

I risultati ottenuti sono riassunti in forma tabellare.

Tipo di estratto*	Residuo secco lasciato dall'estratto corrispondente a 1 g di tessuto fresco	Equival. in picrato di murexina dell'estratto corrispondente a 1 g di tessuto fresco
Trunculus MP, settembre 45 (151)	114 mg	125 mg
Trunculus MA, settembre 45 (124)	60 mg	45 mg
Trunculus B, settembre 45 (132)	24 mg	3,2 mg
Trunculus R, settembre 45 (242)	31 mg	2,8 mg
Trunculus MP, settembre 46 (50)	—	90 mg
Trunculus MA, settembre 46 (50)	—	30 mg
Trunculus M, aprile 46 (110) . .	96 mg	60 mg
Trunculus M, settembre 46 (1350)	85 mg	56 mg
Trunculus M, ottobre 46 (120) . .	—	45 mg
Trunculus M, dicembre 46 (2000)	80 mg	70 mg
Trunculus M porpora, aprile 46 (50)	100 mg	18 mg
Trunculus M porpora, settembre 46 (1000)	—	23 mg
Brandaris M, aprile 46 (22) . . .	50 mg	3,5 mg
Brandaris M, settembre 46 (8) . .	—	5,3 mg
Brandaris MP, aprile 46 (19) . .	—	0,3 mg
Erinacea totale II, aprile 46 (19)	—	30 mg
Erinacea totale III, settembre 46 (8)	—	12 mg

* Le cifre tra parentesi indicano il numero degli organi ipobranchiali sottoposti a estrazione. MP = organo ipobranchiale, zona mediana posteriore; MA = zona mediana anteriore; B = zona branchiale; R = zona rettale; M = zona mediana totale; totale = organo ipobranchiale totale. Per precisi ragguagli sulle ragioni della suddivisione dell'organo ipobranchiale in varie zone si rinvia ai lavori di Erspamer[1] e Erspamer e Dordoni[2].

Dai dati esposti nella tabella risultano anzitutto confermate in pieno le precedenti conclusioni sulla distribuzione della murexina nelle varie zone dell'organo ipobranchiale e sul contenuto relativo in sostanza degli organi ipobranchiali di *Murex trunculus, Murex brandaris* e *Tritonalia erinacea.*

Ma ciò che maggiormente impressiona è il contenuto, veramente enorme, in murexina della zona mediana dell'organo ipobranchiale di *Murex trunculus* e *Tritonalia erinacea.*

Si consideri che l'estratto corrispondente a 1 g di tessuto fresco *Trunculus* MP settembre 45, che lascia un residuo secco di 114 mg, contiene quantità di sostanza equivalenti a ben 125 mg di picrato!

Non sappiamo ancora con precisione a quanta murexina base corrisponda il picrato: certo a non meno del 25%. Non meno del 25% del residuo secco e non meno del 3% del tessuto fresco *Trunculus* MP settembre 45 risulta pertanto costituito da murexina base.

3.° *Tossicità della murexina.*

Vere e proprie ricerche tossicologiche, seppure anche queste con solo carattere orientativo, sono state condotte nel topo con ossalato di murexina. Per via sottocutanea la D. l. 0 si è aggirata attorno ai 150 mg/kg; la D. l. 100 attorno ai 300 mg/kg. Per via endovenosa sono letali dosi 10–20 volte inferiori. La morte avviene sempre per asfissia ed è frequentemente seguita da contrazioni fascicolari e fibrillari a carico di quasi tutti i muscoli. Il cuore continua a battere per vari minuti dopo l'arresto del respiro.

La sostanza sembra 3–5 volte più tossica nel ratto e almeno 10 volte più tossica nel coniglio (via sottocutanea).

4.° *Alcune azioni farmacologiche della murexina*[1].

a) *Sistema nervoso centrale.*

La murexina a piccole dosi eccita fortemente il centro respiratorio, a forti dosi lo paralizza. L'azione eccitante è particolarmente ben apprezzabile nella depressione respiratoria da morfina o da barbiturici. Anche gradi elevatissimi di depressione, preparalitici o addirittura paralitici, possono essere quasi istantaneamente rimossi da iniezioni endovenose di appropriate quantità di sostanza.

Il centro vasomotore bulbare sembra essere assai meno influenzabile dalla murexina.

Gatti e cani non anestetizzati, mantenuti in vita con la respirazione artificiale, presentano, dopo iniezione endovenosa di forti dosi di estratto di organo ipobranchiale di *Murex trunculus*, un quadro di completa paralisi dell'asse cerebro-spinale, almeno per ciò che riguarda tutte le manifestazioni della vita di relazione. Si ha totale abolizione della coscienza e totale scomparsa di tutti i riflessi cutanei e mucosi.

Sono in corso molteplici ricerche dirette soprattutto a localizzare i punti di attacco della murexina e a sceverare nella complessa sindrome paralitica indotta dalla sostanza eventuali componenti imputabili alla sua azione periferica curariforme.

b) *Apparato cardiovascolare.*

Il cuore sembra essere scarsissimamente interessato dalla murexina. Solo concentrazioni, nel liquido nutritizio, dell'$^1/_{1000}$ di picrato esplicano sull'organo isolato di rana una modesta e fugace azione inotropa negativa, non influenzata dall'atropina. Le osservazioni in nostro possesso ci inducono a ritenere che anche il cuore di mammifero si comporti in modo analogo.

Non sappiamo finora se la base agisca direttamente sulle fibrocellule muscolari lisce delle pareti vasali.

Dopo iniezione endovenosa nell'animale integro e, in modo assai più costante e spiccato, nell'animale decapitato la murexina provoca una netta, fugace risposta ipertensiva.

Nel gatto spinale l'aumento di pressione è da presumersi dovuto, in massima parte almeno, a una scarica di adrenalina da parte non solo del sistema cromaffine ma anche delle terminazioni autonome adrenergiche: l'effetto ipertensivo persiste infatti, in parte, anche dopo

[1] V. Erspamer, Pubblicaz. Staz. zool. Napoli *20*, 91 (1946).

[2] V. Erspamer e F. Dordoni, Arch. int. Pharmacodyn. *74*, 263 (1947).

[1] Data la scarsa solubilità in acqua, inferiore all'$^1/_{1000}$, del picrato di murexina e la scarsa disponibilità di ossalato, si sono ripetutamente utilizzati, nelle esperienze sull'animale *in toto*, estratti grezzi di organo ipobranchiale di *Murex trunculus*. Le azioni farmacologiche di tali estratti registrate nella presente nota sono sicuramente e esclusivamente dovute alla murexina.

ablazione delle surrenali e dopo trattamento con diidroergotamina.

c) *Occhio.*

Occhio enucleato. L'occhio enucleato di *Eledone moschata* o di *Octopus vulgaris* immerso in acqua di mare satura di picrato di murexina presenta una rapida e intensa midriasi. Contemporaneamente si ha pronta ed energica espansione dei cromatofori dell'iride con conseguente forte accentuazione nella pigmentazione dell'organo.

Netta azione midriatica ha il picrato di murexina anche sull'occhio enucleato di rana e di rospo.

Occhio *in situ.* Nel gatto e nel cane, anestetizzati e non anestetizzati, l'iniezione endovenosa di dosi elevate di estratto ipobranchiale di *Murex trunculus* (respirazione artificiale!) provoca intensa ma fugace miosi che dura all'incirca quanto l'ipertensione. Esiste anche una netta retrazione dei globi oculari.

Fenomeni in tutto analoghi si osservano nell'*Eledone moschata* in seguito a iniezione di estratti in un cuore branchiale. Miosi intensissima che giunge fino alla completa scomparsa della pupilla, scoloramento dell'iride, retrazione dei globi oculari sono i fenomeni iniziali; midriasi e ricomparsa della pigmentazione iridea sono eventualmente fenomeni finali, forse asfittici.

d) *Secrezioni.*

La secrezione lacrimale non risulta modificata, nel cane e nel gatto, neanche da dosi più volte letali di estratto ipobranchiale. Costante è invece una cospicua, transitoria scialorrea che si ripete ad ogni iniezione endovenosa dell'estratto. Il fenomeno è abolito dall'atropina.

e) *Organi a muscolatura liscia.*

Persino a concentrazioni $^1/_{10\,000}$ il picrato di murexina esplica solo una modestissima e incostante azione eccitante sull'intestino isolato di rana, piccione, cavia, cane, gatto, coniglio, ratto e sull'utero isolato di cavia, gatto, cane, ratto e coniglio. Questa azione non è per nulla modificata dall'atropina.

f) *Muscolatura scheletrica.*

Sul muscolo retto dell'addome di rana e sul muscolo dorsale di sanguisuga il picrato di murexina ha intensa azione contratturante, che viene solo di poco rinforzata dall'eserina ed è antagonizzata da forti dosi di aneurina.

Sull'animale *in toto* (rane e pesci) gli estratti ipobranchiali di *Murex trunculus* e di *Tritonalia erinacea* spiegano intensa azione curariforme; assai meno quelli di *Murex brandaris.*

Estratti concentrati, fatti gocciolare sulle braccia recise di *Eledone* o di *Octopus,* provocano fulminea e intensissima espansione dei cromatofori e la comparsa di violenti movimenti vermicolari e di attorcigliamento, seguiti, più tardi, da paralisi.

Ringrazio vivamente la dott. M. Spina dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Roma e la dott. M. Marzadro dell'Istituto Superiore di Sanità in Roma per il valido aiuto prestatomi nell'esecuzione delle presenti ricerche.

V. Erspamer

Istituto di Farmacologia dell'Università di Bari e Centro per la Biologia del C. N. R. presso la Stazione Zoologica di Napoli, il 5 aprile 1948.

Summary

(1) Murexine, a new choline derivative found in the hypobranchial body of *Murex trunculus, Murex brandaris,* and *Tritonalia erinacea,* was isolated as picrate, picrolonate, styphnate, flavianate, and reineckate. Some preliminary characteristics of these salts are given.

(2) The murexine content of the median zone of the hypobranchial body of *Murex trunculus* is extremely high: murexine picrate equivalents of 45–70 mg per g fresh tissue are commonly observed.

(3) Murexine manifests intense nicotinic and curariform actions, but is practically wanting in any muscarinic activity.

The central nervous system is strongly affected by the substance: at first stimulation seems to prevail, but later on, with larger doses, a deep depression regularly develops.

In decapitated cats and dogs murexine causes a significant rise in blood pressure, which is due, at least partially, to a liberation of epinephrine from the adrenal medulla and from the adrenergic nerve terminals.

On the enucleated eye of frogs and *Octopoda* the substance acts to cause mydriasis and expansion of the iris chromatophora.

Comportamento dell'allossana *in vivo*

Per la conoscenza del meccanismo d'azione dell'allossana nella patogenesi del diabete è di fondamentale importanza conoscere il comportamento ed il destino di questa sostanza quando viene iniettata.

Le sole ricerche esistenti in letteratura su questo argomento, per quanto mi risulta, sono quelle di Karrer[1] e di Leech e Bailey[2], le quali dimostrerebbero che l'allossana scompare rapidamente dal sangue già dopo cinque minuti dall'iniezione.

La scarsità dei dati si deve probabilmente al fatto che non esiste ancora in letteratura un metodo di dosaggio sicuro che possa essere applicato ai tessuti ed ai liquidi biologici *in vivo.*

I metodi finora proposti per la determinazione di questa sostanza si riferiscono quasi esclusivamente a determinazioni eseguite su soluzioni pure di allossana o su liquidi biologici ed estratti di organo cui si aggiungono *in vitro* quantità variabili di allossana[3].

In precedenti ricerche ho elaborato un micrometodo, fondato sulla reazione di questa sostanza con l'o-fenilendiamina (una delle reazioni più sensibili dell'allossana) che rende possibile la determinazione di piccole quantità di allossana nel sangue e nei tessuti[4].

In questa nota riporto i risultati di ricerche eseguite allo scopo di studiare il comportamento dell'allossana nel sangue e nei tessuti di animali (ratti) trattati con dosi diabetogene.

Descrivo brevemente la tecnica impiegata in questo esperimento.

A ratti albini del peso medio di 160 g si iniettano endovena da 20 a 40 mg di allossana (dose diabetogena). A vari intervalli di tempo gli animali vengono sacrificati per decapitazione. Si determina subito il contenuto in allossana del sangue e degli organi nel seguente modo:

Sangue: ad 1 cm^3 di sangue reso incoagulabile per aggiunta di ossalato di sodio (0,5 g per 100 cm^3 di sangue) si aggiungono 0,35 cm^3 di una soluzione in glicerolo di o-fenilendiamina al 4%; 1 cm^3 di una soluzione tampone a p_H 4, costituita da una miscela in parti uguali di acido acetico (2,45 g per litro) e di acetato sodico (0,64 g per litro); 0,3 cm^3 di NaOH n/10; 4 cm^3 di $ZnSO_4$ al 2%. Si agita e si filtra in un tubo contenente 0,2 cm^3 della soluzione glicerica di o-fenilendiamina.

[1] P. Karrer, F. Koller und H. Stürzinger, Helv. chim. acta *28,* 1529 (1945).

[2] R. S. Leech e C. C. Bailey, J. Biol. Chem. *157,* 525 (1945).

[3] S. Banerjee, K. Dittmer et E. du Vigneau, Science *101,* 647 (1945). – R. M. Archibald, J. Biol. Chem. *158,* 347 (1945). – G. Bruckmann, J. Biol. Chem. *165,* 103 (1946).

[4] N. Siliprandi, in corso di pubblicazione.

Ratti N.°	Peso in g	Allossana iniettata in mg	Tempo trascorso dall'iniezione in minuti primi	Allossana trovata in γ*				
				sangue	fegato	rene	muscolo	pancreas**
1	155	30	3	300	110	120	50	97
2	200	20	5	200	162	178	63	81
3	140	22	6	148	107	180	41	74
4	120	20	12	55	120	124	34	71
5	145	25	15	60	138	113	35	72
6	160	20	20	38	69	123	38	65
7	150	20	20	50	66	137	32	—
8	150	40	26	40	41	207	25	—
9	145	25	30	27	19	92	16	—
10	150	27	30	38	32	134	29	—
11	130	30	40	42	51	164	22	—
12	155	25	50	26	19	61	7	—
13	170	35	50	20	20	141	14	—
14	135	20	60	28	13	77	11	—
15	160	30	70	20	24	72	9	—
16	120	25	90	tracce	tracce	19	assente	—
17	160	30	90	assente	assente	10	assente	—

* Riferita ad 1 cm^3 di sangue e ad 1 g di tessuto.

** Data la piccolezza dell'organo e la scarsa concentrazione di allossana, i dati riferentisi al pancreas attendono un'ulteriore conferma.

Organi: aliquote dei vari organi, prelevate subito dopo la morte dell'animale, vengono rapidamente pesate, poste in un recipiente contenente 5 cm^3 di H_2SO_4 n/500 e 0,5 cm^3 della soluzione glicerica di o-fenilendiamina; si sminuzza e si tritura accuratamente in mortaio, si centrifuga e su di un'aliquota del liquido si procede come per il sangue. L'intensità della fluorescenza dei vari filtrati (di sangue e di tessuto) si determina al fotometro di Pulfrich, comparandola con quella di una soluzione campione a titolo noto. Per le modalità della tecnica e per le curve di taratura rimando al citato lavoro.

I risultati di questa esperienza sono riassunti nella tabella.

I dati riportati nella tabella dimostrano che, contrariamente a quanto era ritenuto finora, l'allossana non viene sapidamente distrutta nell'organismo, ma permane nel rangue e nei tessuti fino ad un'ora e mezza circa dopo l'iniezione; si intende che in questo periodo di tempo la concentrazione di allossana va progressivamente diminuendo nel sangue e nei tessuti.

La massima concentrazione di allossana si riscontra nei primi minuti dopo l'iniezione nel sangue e nel fegato, in un secondo tempo nel rene; in questo organo essa è ancora presente quando negli altri organi è ormai scomparsa.

In ricerche ancora in corso (in collaborazione col Dr. Casella) ho dimostrato istologicamente la presenza di forti quantità di allossana nei tubuli renali di animali trattati con dosi diabetogene di allossana.

Questo reperto rende probabile l'ipotesi che l'allossana venga eliminata, se pure in parte, inalterata attraverso i reni. Questa ipotesi è stata confermata da successive ricerche eseguite su cani trattati endovena con 0,1 g di allossana per kg. Prelevando infatti, mediante cateterismo degli ureteri, campioni di urina dopo l'iniezione dell'allossana è stato possibile mettere in evidenza col metodo sopra descritto, la presenza di forti quantità di allossana (1 mg circa per cm^3) nell'urina.

Viene così sperimentalmente dimostrata, contrariamente a quanto sinora era ritenuto, che l'allossana, almeno in parte, viene eliminata inalterata attraverso i reni.

L'allossana è stata gentilmente fornita dalla S.A. Hoffmann-La Roche (Basilea).

N. Siliprandi

Istituto di Chimica Biologica dell'Università di Pavia, il 3 febbraio 1948.

Summary

The author describes a microprocedure, based on the o-phenylenediamine reaction, for the determination of alloxan in blood and tissues *in vivo*. With this method he has been able to determine alloxan in blood, liver, kidney, muscle, and pancreas of rats treated with diabetogenous doses of alloxan. This substance has been found in the blood and tissues during an hour and a half after the injection and in the urine collected directly from the ureter a quarter of an hour after the injection.

Urämie durch kontinuierliche Verabreichung von Hypophysen-Hinterlappenhormon

Bei Bilanzversuchen über den Einfluß des Hinterlappenhormons auf die «Durstexsikkose» wurde eine schwere, zu Urämie führende Ausscheidungsstörung der Nieren gefunden.

Als Versuchstiere wurden 2,5 kg schwere, hungernde und durstende Kaninchen verwendet. Das Hinterlappenhormon (Glanduitrin; Richter, Budapest) wurde in Dosen von je 2 Einheiten alle drei Stunden (Tag und Nacht) subkutan verabreicht. Eine Gruppe von durstenden Tieren diente zur Kontrolle. Die Versuche wurden im Stoffwechselkäfig durchgeführt.

Die Abb. 1 zeigt den Verlauf dieser «Hinterlappenurämie»: Die Nierenfunktion des «Glanduitrin»tieres wird mit jener der durstenden Kontrolltiere verglichen. Der untere Teil der Abbildung gibt die täglichen Harnmengen (Säulen) und ferner die Gefrierpunktserniedrigungen des Harns wieder. Nach anfänglichen hohen Harnkonzentrationen vermindert sich die konzentrierende Kraft der Nieren sukzessiv auf die Hälfte und schließlich auf einen Drittel des ursprünglichen Wertes. Parallel zu dieser Hyposthenurie kommt es zunächst

N-Ausscheidung bei «Hinterlappenürämie»

	«Glanduitrin»kontrolle, Versuch Nr.							
	1		2		3		4	
Serum R.N. in mg%	*228*	61	*322*	120	*548*	43	*400*	118
Harnmenge pro kg am letzten Versuchstag in cm^3	27	32	11	18	31	16	29	22
Δ am letzten Versuchstag in °C. .	−2,24	−3,44	−1,50	−3,76	−1,26	−3,02	−1,80	−3,20
Harnmenge pro kg während der Versuchsdauer in cm^3	117	185	110	197	153	158	196	222
N-Ausscheidung pro kg während der Versuchsdauer in g	2,704	6,427	2, 685	5,983	3,006	4,092	5,656	6,761
Totale N-Bildung in g.	3,218	6,536	3,920	6,307	4,021	4,148	7,093	7,088
Durchschnittliche N-Konzentration in %	2,31	3,47	2,44	3,04	1,96	2,58	2,88	3,04
«Soll»-N-Konzentration in % . .	2,75	3,53	3,56	3,20	2,62	2,62	3,61	3,18

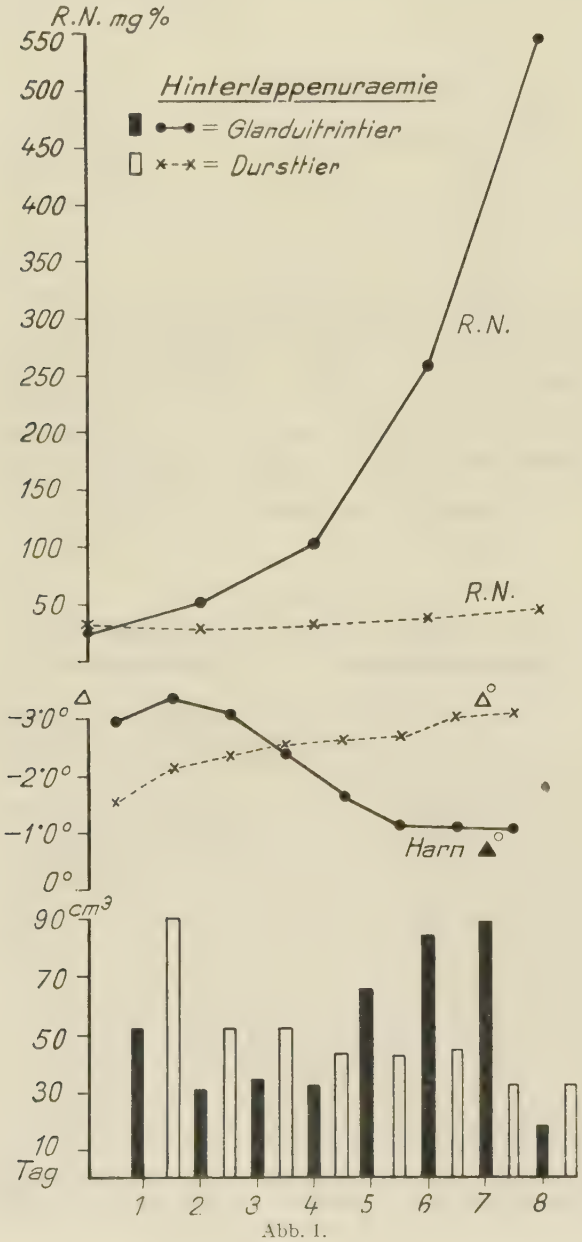


Abb. 1.

langsam, dann immer rascher zur Reststickstofferhöhung. Der N-Rest erreicht Grade, die sonst nur bei wahrer Retentionsurämie beobachtet werden. Im Gegensatz zur Niereninsuffizienz nach Zufuhr von Hinterlappenhormon bleibt die Konzentrationskraft der Nieren bei den durstenden Tieren erhalten. Bei diesen ist die Azotämie nur gering. Sie entspricht dem im Durstzustand bereits beschriebenen Verhalten der Nierenfunktion[1].

Aus der Tabelle ist zu erkennen, wie sich diese «Hinterlappenurämie» entwickelt. In jeder vertikalen Säulenreihe werden die Werte eines durstenden «Glanduitrin»-tieres mit denen eines durstenden Kontrolltieres verglichen.

Der N-Rest der vier «Hinterlappentiere» zeigt urämische Werte zwischen 228—548 mg%. Die Azotämie bei den Kontrolltieren hält sich zwischen 43—118 mg%: der Durstzustand an sich führt eben niemals zu einer hohen Azotämie.

In der zweiten Horizontalreihe sind die Harnmengen des letzten Versuchstages angegeben. Es zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den «Glanduitrin»- und den Kontrolltieren. Demgegenüber weisen die Gefrierpunktsdepressionen (3. Horizontalreihe) auf eine schwere Konzentrationsschwäche der «Glanduitrin»tiere hin. Der Eiweißzerfall bzw. die Stickstoffproduktion ist während der 8tägigen Versuchsperiode bei den «Hinterlappen»tieren eher kleiner und keineswegs größer als bei den Kontrolltieren (6. Horizontalreihe). Es handelt sich somit nicht um eine «Produktionsurämie». Der Eiweißzerfall wurde durch Addition des ausgeschiedenen und retinierten Stickstoffs errechnet. Der letztere Wert wurde aus dem N-Rest durch Multiplikation mit dem Gesamtwassergehalt der Tiere ermittelt: der retinierte Harnstoff verteilt sich bekanntlich gleichmäßig im Körperwasser[2].

Die Azotämie ist nicht die Folge zu kleiner Harnvolumina (4. Horizontalreihe). Diese sind nicht viel kleiner als bei den Dursttieren, deren größere Harnmengen vom erhöhten Eiweißzerfall herrühren. Bei erhaltener Konzentrationskraft der Nieren wären die gefundenen Harnmengen zur völligen Eliminierung der Schlacken zureichend gewesen. Dies ist aus den Harnmengen und der

[1] E. Kerpel-Fronius, Z. exp. Med. *97*, 733 (1936); Kinderh. *57*, 489 (1935).

[2] H. Lax, Klin. Wschr. *2*, 119 (1923). – S. T. Madsen, Acta med. Scand. Suppl. 7, p. 318 (1923). – K. L. Cad Andersen, Biochem. Z. *116*, 266 (1921).

totalen Stickstoffproduktion unschwer zu errechnen («Soll»-N-Konzentration; 8. Horizontalreihe). Die «Soll»-N-Konzentrationen des Harns bei den «Glanduitrin»-tieren würden zur völligen Ausscheidung des gebildeten Stickstoffs genügen. Sie sind aber, das zeigt die Tabelle, nicht höher als die Konzentrationen, die bei den Kontrolltieren erreicht werden. Bei den «Glanduitrin»tieren handelt es sich demnach um eine *hyposthenurische* Niereninsuffizienz.

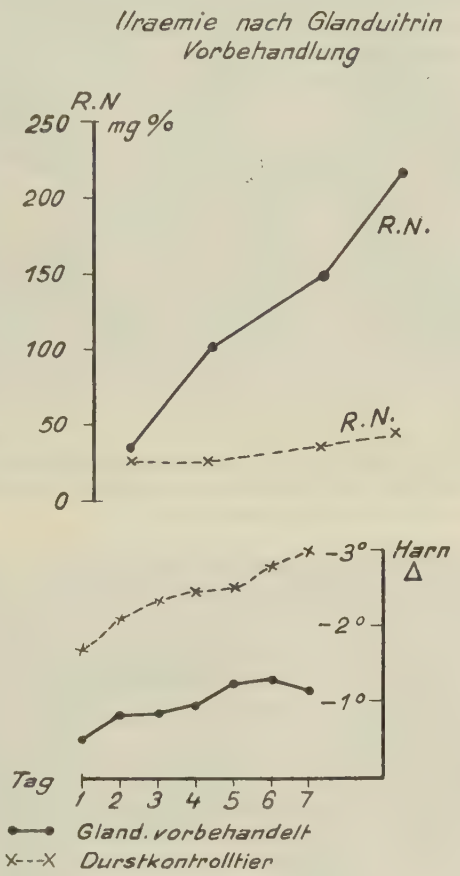


Abb. 2.

Der Durstzustand ist für das Entstehen der «Hinterlappenurämie» nicht erforderlich. Bei zwei hungernden Kaninchen wurden nach 8tägiger Glanduitrin-Verabreichung und ausreichender Wasserzufuhr Rest-N-Werte von 252 bzw. 280 mg% gefunden. Bei genügender Nahrungs- und Wasserzufuhr kam es bei drei Versuchstieren auch dann nicht zur Azotämie, wenn 10 Tage lang Glanduitrin gegeben wurde. Diese entwickelte sich aber, ebenso wie auch die Hyposthenurie, nach Aussetzen der Glanduitrin-Verabreichung unter Nahrungs- und Wasserzufuhr (Abb. 2).

Aus den Experimenten kann nicht sicher ermittelt werden, auf welchem Wege der Hungerzustand zu der «Hinterlappenurämie» führt. Die Stickstoffbelastung (bzw. die N-Ausscheidung) gefütterter Tiere betrug während der Versuchsperiode 3,366 g/kg. Diese erreichte also die untere, bei den hungernden und durstenden Tieren beobachtete Grenze. Wenn aber Glanduitrin nach einer 4–5tägigen Durst- und Hungerperiode verabreicht wurde, trat die Niereninsuffizienz ohne jede Latenz sofort auf. Der Hungerzustand scheint die Tiere für die urämische Reaktion nach Verabreichung von Hinterlappenhormon empfindlicher zu machen.

Auf welche Weise das Glanduitrin die Nierenfunktion schädigt, soll an einem geeigneteren Versuchsobjekt und mit feineren Methoden der Nierenfunktionsprüfung untersucht werden.

E. Kerpel-Fronius, J. Vönöczky und I. Kelemen

Universitätskinderklinik Pécs (Ungarn), den 7. Februar 1948.

Summary

Starving and thirsting rabbits were injected subcutaneously every three hours with two units of commercial posterior lobe extract (Glanduitrin Richter).

The concentration of the urines, as measured by nitrogen and freezing-point determinations, declined sharply after an initial rise of three or four days duration. This hyposthenuria was accompanied by an azotæmia of 300–500 mg%. Such values are observed otherwise only in the last stages of kidney insufficiency. The concentrating power of the kidneys of control animals deprived of food and water was not impaired, the rise of N.P.N. unimportant. The origin of this "posterior lobe uræmia" is discussed. Hyposthenuria and not oliguria was found to be the important feature of the condition.

Nervous Control of Thermothyrine-A Secretion of the Thyroid

As well known, the thyroid gets plenty of orthosympathetic fibres from each of the three cervical ganglia and from the carotic plexus. Parasympathetic fibres—for the most part—reach the gland through both superior and inferior laryngeal nerves. Sometimes some fine nerves come directly from the vagus to the thyroid. These anatomical facts alone suggest a connexion between the autonomic nervous system and the thyroid gland.

Furthermore, various histological data are in favour of this possibility. Although the extraordinarily dense nervous "subterminal plexus" and "terminal reticulum" described by Sunder-Plassmann[1] is discussed sceptically by most histologists, an intimate relation between the thyroid epithelium and the fibres of the autonomic nervous system ("plexus perifollicularis") is well known from the preparations of numerous authors[2].

Several functional observations suggest an influence of the autonomic nervous system on the thyroid. Hasama[3] reports electronegativity of the gland following cervical orthosympathetic stimulation, Haney[4] a marked and continuous increase of basal metabolic rate under similar conditions. Sunder-Plassmann and Eickhoff[5] describe colloid retention following vagotonia. On the other hand Rachromejew and Terr-Ossipova[6] observed a so-called "active" histological picture after stimulating the superior laryngeal nerve. Mansfeld[7] demonstrated in a recent paper that the role of the thyroid in heat production can be modified by section of the spinal cord in different segments. Asher[8] and

[1] P. Sunder-Plassmann, Dtsch. Z. Chir. *244*, 736 (1935).

[2] W. v. Möllendorff, Hb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen, IV/1 (Springer, Berlin 1928).

[3] B. Hasama, Pflügers Arch. *237*, 438 (1936).

[4] F. H. Haney, Am. J. Physiol. *102*, 249 (1932).

[5] P. Sunder-Plassmann und W. Eickhoff, Dtsch. Z. Chir. *252*, 197 (1939).

[6] R. Rachromajew and A. Terr-Ossipova, Endokrinol. *15*, 404 (1935).

[7] G. Mansfeld, Exper. *3*, 398 (1947).

[8] L. Asher, Schweiz. med. Wschr. *68*, 479 (1938).

coworkers investigating the relation of orthosympathetic nervous system and thyroid found that reduction of thyroid function follows cervical sympathectomy.

In our experiments reported in this paper the question was investigated whether the autonomic nervous system has any influence on thermothyrine-A secretion.

It is a well-known fact that homoiothermic animals modify their heat production, i.e. their metabolic rate in a hot environment. This reduction of the basal metabolic rate is called "secondary chemical body temperature regulation" by Plaut and Wilbrand[1]. As Mansfeld[2] demonstrated, this mechanism is controlled by the thyroid gland. In the serum and in the thyroid of overheated animals a substance—thermothyrine A—was found, which, when injected into normal animals, decreases O_2-consumption and CO_2-production.

As generally acknowledged, all components of body temperature regulation are controlled by a central coordination, and so it may be assumed that the same is the case with thermothyrine-A secretion. Therefore experiments were carried out in which the secretion of thermothyrine A was observed after the parasympathetic nerves of the thyroid had been severed.

A total parasympathectomy of the thyroid or of any other organ can hardly be carried out. But in our case an approximately quantitative parasympathectomy seemed to suffice. This can be effected when both superior and inferior laryngeal nerves and the fine fibres coming directly from the vagus to the thyroid are cut. An undesired complication of this operation is paralysis of the laryngeal muscles, which involves stridorous dyspnœa and danger of suffocation. To prevent this complication tracheotomy was performed and a permanent tracheal canula was applied.

12 rabbits—operated as described— were overheated in thermostats at 34—35°C for 4—5 hours. Blood was taken from the jugular vein, and the thermothyrine-A content of the sera was tested by the original method of Mansfeld[2]: The serum was treated with 5 volumes of alcohol to precipitate proteins. Lipids were eliminated by extraction with ether. 2·5 cm³ of this serum preparation were injected into normal male albino rats, and the basal metabolic rate of these animals was observed during 24—48 hours in the apparatus of Belák and Illényi[3]. In 22 of 23 experiments no significant decrease of the basal metabolic rate was observed, i.e. the sera contained no thermothyrine A.

Maximal reducing effect of the sera of overheated rabbits on the basal metabolic rate of albino rats

After severing the parasympathetic nerves of the thyroid:				Controls:	
+ 1%	− 2%	+ 1%	− 2%	− 21%	− 30%
+ 2%	+ 3%	− 4%	−18%	− 38%	− 25%
+ 4%	− 9%	− 2%	0%		− 22%
− 1%	− 3%	−10%	− 3%		
− 2%	+ 7%	+ 2%	− 6%		
− 3%	+ 1%	+ 6%			

$P < 0{,}001$

[1] R. Plaut and P. Wilbrand, Z. Biol. *74*, 191 (1922).

[2] G. Mansfeld, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen (Benno Schwabe, Basel 1943).

[3] S. Belák und A. Illényi, Biochem. Z. *281*, 27 1935).

On the other hand, all serum preparations of the 4 control rabbits–which also had been subjected to tracheotomy and had a permanent canula inserted—produced a marked decrease in the basal metabolic rate of albino rats, i.e. thermothyrine A was present in these preparations (see table).

These experiments demonstrate that the thermothyrine-A secretion of the thyroid—an important factor in the protection of homoiothermy *when danger of overheating is present*[1]—*is controlled by a central regulation, and that the parasympathetic pathways to the thyroid seem to convey the secretory impulses.*

I wish to express my best thanks to Miss Mary Schnell for technical assistance.

B. Berde

Institute of Physiology, University of Budapest, October 15, 1947.

Zusammenfassung

Es gelang Mansfeld, im Blute überwärmter Tiere ein oxydationshemmendes Schilddrüsenhormon, das Thermothyrin A, nachzuweisen, das die Wärmebildung des Organismus — im Interesse der Homoiothermie — herabzusetzen imstande ist.

Die eben mitgeteilten Versuche an überwärmten Kaninchen zeigen, daß die Thermothyrin-A-Sekretion in warmer Umgebung nicht erfolgt, wenn die parasympathischen Nerven der Schilddrüse durchtrennt worden sind, was für eine zentrale Regulierung der Thermothyrin-A-Produktion spricht.

[1] B. Berde, Exper. *2*, 498 (1946); Hungarica acta physiologica *1*, 52 (1947).

Hemmung des Thiouracilkropfes der Ratte durch synthetischen Vitamin-A-Methyläther

Einleitung. Thiouracil und seine Derivate verursachen in der Rattenschilddrüse Überhöhung der Epithelien mit Verengerung des Bläschenlumens, gehäufte Mitosen, Kolloidschwund, starke Hyperämie[1].

In der mit Thiouracil behandelten Basedow-Schilddrüse treten diese Veränderungen zwar nicht so gesetzmäßig auf, jedoch kommt oftmals trotz besserem klinischen Befinden der Patienten Vergrößerung der Schilddrüse vor. Für den Chirurgen besonders lästig ist die starke Durchblutung des Gewebes und die Brüchigkeit der Gefäße nach Thiouracilvorbehandlung.

Es wäre deshalb von Interesse, die unerwünschten indirekten Wirkungen der Thiouracilderivate beeinflussen zu können. Es wurde versucht, dieses Problem experimentell an der Ratte zu bearbeiten und hierzu Vitamin A in Form des kürzlich synthetisierten Methyläthers[2] gewählt.

Die bisher erhaltenen Resultate zum Problem „Vitamin A—Schilddrüse" sind experimentell wie klinisch äußerst widersprechend. Einzelne Autoren betrachten den Antagonismus zwischen Vitamin A und Thyroxin als gesichert[3], während andere stärkste Zweifel äußern[4]. Die

[1] E. B. Astwood, J. Pharmac. exp. Ther. *78*, 79 (1943). – C. Wegelin, Helv. med. acta I, H. 3 (1948).

[2] O. Isler, W. Huber, A. Ronco und R. Kofler, Barell Festschrift 1946, S. 31; Exper. *2*, 31 (1946).

[3] J. Abelin, Münch. med. Wschr. *1*, 36 (1937). – D. P. Sadhu und S. Brody, Am. J. Phys. *149*, No. 2, 400 (1947). – Th. v. Fellenberg und F. Grüter, Biochem. Z. *253*, 42 (1932).

[4] B. Sure und K. Buchanam, J. Nutr. *13*, 513 (1937). – F. Steffen und T. Zois, Arch. exp. Path. Pharm. *189*, 75 (1938).

einen[1] versuchen einen Antagonismus zwischen Vitamin A und der Hypophyse zu beweisen, andere[2] können ihn nicht bestätigen. Manche Autoren[3] berichten über sehr positive Resultate mit Vitamin A in der Behandlung des Basedow, andere[2] über vollständig negative.

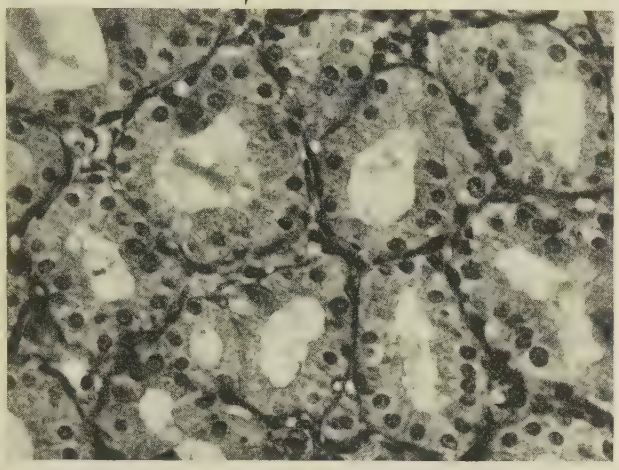


Abb. 1. Ratte U, Schilddrüse Hämalaun-Eosin-Färbung, 420mal vergrößert. Nach 0,1 g/kg pro Tag 2-Thio-6-methyl-uracil an 7 Tagen. Starke Proliferation der Epithelien. Mitosen (↗) verschiedener Stadien. Weitgehender Schwund des Kolloids. Verengerung des Bläschenlumens. Hyperämie.

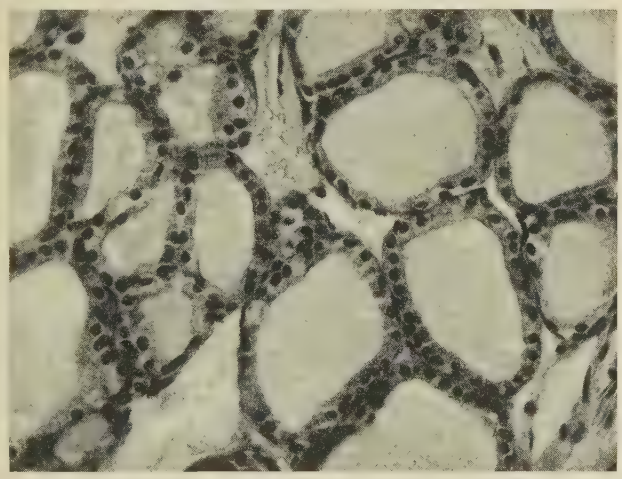


Abb. 2. Ratte K, Schilddrüse Hämalaun-Eosin-Färbung, 420mal vergrößert. Nach 0,1 g/kg pro Tag 2-Thio-6-methyl-uracil + täglich 20000 IE Vitamin-A-Methyläther an 7 Tagen. Geringere Umwandlung. Epithelien kubisch. Kolloid zum Teil noch vorhanden. Keine Mitosen. Fehlende Hyperämie.

Versuchsanordnung. Wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, wurden 2-Thio-6-methyluracil und Vitamin-A-Methyläther in zwei Versuchsreihen in verschiedener Dosierung mit der Schlundsonde an junge weibliche Ratten im Gewicht von 30–40 g verabreicht.

	Ratten Anzahl	Dauer Tage	2-Thio-6-methyl-uracil g/kg/Tag	Vitamin-A-Methyläther IE/Tag	Histologische Veränderungen der Schilddrüse
Versuch I	10	7	0,1	—	+++ bis ++++
	7	7	0,1	20000	(+) bis ++
Versuch II	7	10	0,05	—	+++ bis ++++
	8	10	0,05	2000	– bis ++

Ergebnis. Die nach Thiouracilverabreichung bei Ratten immer auftretende Hyperplasie und Hyperämie der Schilddrüse läßt sich durch gleichzeitige perorale Verabreichung von Vitamin-A-Methyläther weitgehend verhindern (s. Abb. 1 und 2).

A. Studer

Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, den 13. April 1948.

Summary

The hyperplasia and hyperæmia of the thyreoidea of rats caused by thiouracil treatment can be largely avoided by simultaneous doses of vitamin-A methylether.

Über das Auftreten von multiplen Adenomen in der Leber von cholinarm ernährten Ratten

Vor kurzem wurden Neoplasmen (Hepatome, Adenokarzinome und Sarkome) in Leber, Lungen und anderen Geweben als Folge langdauernden, 8–10monatigen Cholinmangels beschrieben[1]. Die Tiere erhielten eine caseinarme fettreiche Diät, bestehend aus Casein (alkoholextrahiert), Erdnußmehl (alkoholextrahiert), Rohrzucker, Schweineschmalz, Salzgemisch, Carotin, Calciferol, Tocopherol, sämtlichen B-Vitaminen (einschließlich Nicotinsäureamid[2] und Inosit) in üblicher Dosierung. Nach Bedarf wurden minimale Cholinmengen zugegeben, um einen akuten Cholinmangeltod zu vermeiden. Casein und Erdnußmehl wurden fünfmal in siedendem Alkohol während 1–2 Stunden am Rückflußkühler extrahiert[2].

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, sind bei weißen Ratten tumorartige, adenomatöse Gebilde der Leber schon nach 3–4monatigem Cholinmangel nachweisbar, wenn man ein nach folgendem Verfahren behandeltes Casein verfüttert. Casein «für Vitaminversuche» der Firma Wander AG., Bern, wird zuerst mit 0,02 n Essigsäure unter Toluol aufgeschlossen, dreimal mit Brunnenwasser gewaschen, abgenutscht, zweimal mit 92–95% Alkohol angerührt und abgesaugt. Hierauf wird die Masse zweimal 24 Stunden mit 95% Alkohol bei 60° am Rückflußkühler extrahiert, dann noch einmal mit 0,02 n Essigsäure unter Toluol aufgeschlossen und die ganze Prozedur von neuem wiederholt. Zum Schluß wird das Casein mehrere Tage im Brutschrank getrocknet. Bei den mit diesem hochgereinigten Casein gefütterten Ratten treten Leberadenome früher (etwa in der halben Zeit) als in den Versuchen von Copeland und Salmon[1] auf.

Makroskopisch (Abb. 1) ist die Leber blaßgelblich, die Oberfläche weist eine feine Granulierung auf und ist von zahlreichen, stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt, die zum Teil konfluieren.

Bei der histologischen Untersuchung fallen sowohl unter der Kapsel (Abb. 2) als auch im Leberinnern knöt-

[1] E. Schulze und G. Hundhausen, Arch. exp. Path. Pharm. *192*, 43 (1939). – K. Fellinger und O. Hochstedt, Wiener klin. Wschr. 1339 (1936).

[2] J. Jacobi und H. Pomp, Klin. Wschr. 873 (1938). – W. Thiele, Münch. med. Wschr. Nr. 32, 881 (1941).

[3] H. Wendt, Med. Klinik *32*, 27 (1936). – K. Voit, Münch. med. Wschr. Nr. 41 (1937). – H. E. Dietrich, Münch. med. Wschr. Nr. 8. 1936). – K. Neidhardt, Therapie der Gegenwart Nr. 7 (1937). – S. Simkins, J. clin. Endocrinol. *7*, 574 (1947).

[1] D. H. Copeland und W. D. Salmon, Am. J. Path. *22*, 1059 (1946).

[2] W. D. Salmon, persönliche Mitteilung.

Abb. 1. Zahlreiche, z.T. konfluierende Adenomknötchen der Leber nach viermonatiger cholinarmer Diät.

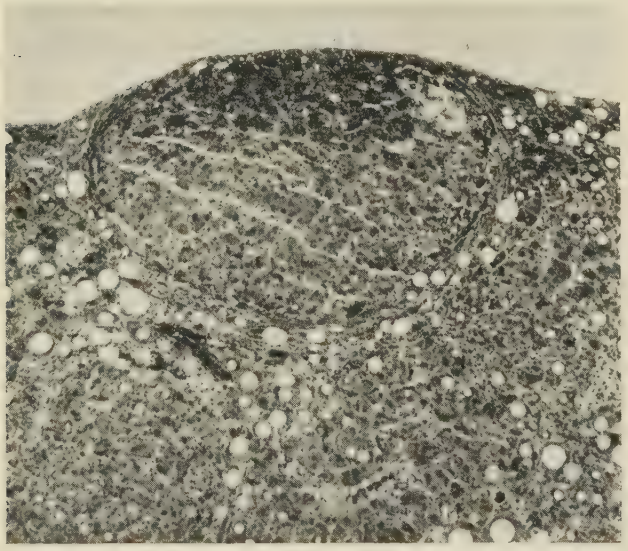


Abb. 2. Adenomartige Struktur eines Knötchens an der Leberoberfläche nach dreimonatiger cholinarmer Diät. In der Umgebung grobtropfige Verfettung und Riesenleberzellen.

chenförmige adenomatöse Bildungen auf, welche den Charakter von Regeneraten haben. Aber auch das übrige Lebergewebe zeigt Zeichen von gesteigertem Umbau. Neben starker fein- und grobtropfiger Verfettung weisen die Leberzellen auffallende Größenunterschiede auf. Man kann von eigentlichen Riesenleberzellen sprechen, deren Kerne ebenfalls teilweise sehr groß, gelegentlich pyknotisch sind. Das interstitielle Gewebe ist diffus leicht vermehrt und zellreich. Es finden sich Lymphozyten, Plasmazellen sowie auch Vermehrung von Histiozyten. Manchmal sieht man, in stark dystrophischem Lebergewebe eingelagert, ganze Herde, die aus kleineren und großen adenomartigen Bezirken aufgebaut sind. Im umliegenden Gewebe liegen wabige, wie Schaumzellen aussehende Gebilde, in denen noch kleine Kerne zu erkennen sind. Im Fettrotpräparat ergeben diese Schaumzellen intensive feinkörnige Verfettung.

Bis jetzt wurden 106 Ratten beiderlei Geschlechts in den Versuch eingesetzt. Davon gingen 20 an den Folgen des akuten Cholinmangels (subkapsuläre Nierenblutungen, Nierenrindennekrose, Leberverfettung, intraokulare Blutungen[1] usw.) ein. Es handelt sich also um Tiere, die trotz der geringen Cholinzufuhr den Zustand der «hämorrhagischen Degeneration» nicht überstehen konnten. Von den übrigen 86 Ratten gingen 17 z.T. an Infektion der oberen Luftwege, z.T. an den Folgen des chronischen Cholinmangels ein. 10 von diesen Ratten wiesen Adenome der Leber auf. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß sich diese Leberadenome nach einer genügend langen Cholinmangelperiode zu Adenokarzinomen weiterentwickeln.

Die Versuche wurden aus Mitteln der Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung durchgeführt.

H. Staub, G. Viollier und A. Werthemann

Eiweißlaboratorium der medizinischen Klinik und Pathologische Anstalt der Universität Basel, den 9. März 1948.

Summary

Hepatoma-like neoplasmas were found in the liver of rats that had been on a choline-deficient diet for 3 to 4 months. Thus, the work of Copeland and Salmon is confirmed. In our experiments, however, the lesions were observed earlier.

[1] R. Brückner und G. Viollier, Helv. physiol. acta *6*, C 3 (1948).

The Influence of Sodium Thiosulfate on Experimental Tumor Induction

In a recent paper we described the influence of sodium thiosulfate on the proteolytic action of papain and related plant enzymes[1]. While partly purified and inactivated enzyme preparations were reactivated by low concentrations of this salt, an inhibitory action was observed in the presence of thiosulfate when the activity of proteolytically active plant saps was tested. It was suggested that the thiosulfate ion is able to replace the active part of the ferment which contains an SH-group.

Considerable comparative work has been done on the catheptic activity of tissue and serum of normal and tumor-bearing animals and humans[2]. In general, an increased catheptic activity of the serum of tumor bearing animals and tumor tissue has been found. As some cathepsins resemble the papain-like plant enzymes in their behavior toward activators and inhibitors, it was thought to be of interest to study the action of sodium thiosulfate on experimental carcinogenesis.

Two months old albino mice of a strain showing 0·5% spontaneous sarcomas at the age of 1 year and 15% spontaneous pulmonary adenomas at the age of 6 months were used in the following experiments. In the treated groups, finely ground crystalline sodium thiosulfate was added to the stock diet in the amount of 0·4%, and this supplemented diet was fed 1 week before the carcinogenic treatment and through the whole experimental period. The results presented in table I and II show that the number of tumors produced by methyl-cholanthrene

[1] W. G. Jaffé, Arch. Biochem. *8*, 385 (1945).

[2] M. E. Maver and J. W. Thompson, A.A.A.S. Research Conference on Cancer, 227, (1945). – K. Stern and R. Willheim, The Biochemistry of Malignant Tumors (Reference Press, Brooklyn, N.Y., 1943), p. 334. – J. P. Greenstein, Biochemistry of Cancer (Academic Press, Inc., New York, 1947), p. 235.

Table I

Comparison of the percentages of mice developing local tumors within 4 months after a single subcutaneous injection of methylcholanthrene and fed a diet with or without added sodium thiosulfate.

Dose of methylcholanthrene	Diet	Number of animals	% of animals with local tumors
0·9 mg	stock	119	63
0·9 mg	stock + 0·4% thiosulfate	44	34
0·45 mg	stock	86	64
0·45 mg	stock + 0·4% thiosulfate	49	51

Table III

Comparison of the number of rats with liver tumors after 15 months on a diet containing 0·015% of p-dimethylaminoazobenzene with or without added sodium thiosulfate

Diet	Effective total	Number of rats with liver tumors	Number of rats with other tumors
stock + 0·015% p-dimethylaminoazobenzene	38	10	6
stock + 0·015% p-dimethylaminoazobenzene + 0·4% thiosulfate . .	40	1	2

or urethane was smaller when thiosulfate was fed with the diet. In an experiment with a transplantable mouse sarcoma there was no difference in takes in 72 mice on the experimental diet and 90 controls.

In another experiment 2 months old albino rats were fed the stock diet with 0·015% of p-dimethylaminoazobenzene. Moreover, one group received 0·4% of sodium thiosulfate with the diet. The result is presented in table 3 and shows an impressive reduction of the number of liver tumors in the treated group after 15 months on the diet. Histological changes in the livers other than tumors were also reduced in the animals receiving thiosulfate.

No detrimental effect of the thiosulfate diet could be detected in the treated groups and in 2 control series receiving the same diet without carcinogenic treatment. Individual food intake was not recorded but gross determinations did not reveal any difference in food consumption or between final weights of the treated and control animals. The fact that the number of takes of tumor implants in mice was not reduced by the thiosulfate diet may indicate that its action is perhaps exercized during the stage of malignant transformation, although the experiments presented do not allow to decide whether the treatment only delays tumor development or whether it definitely inhibits it. The influence on tumor growth was not studied. It seems especially noteworthy that the effect of the thiosulfate treatment was observable with 3 completely different and differently acting carcinogens, because most of the known anticarcinogenic agents are rather specific in their effect, probably because they act on the metabolic destruction or excretion of the carcinogenic agent. The fact that thiosulfate is active with the different carcinogens used may be an indication that its action is more closely related to the process of carcinogenesis. Any attempt to explain its action would yet be purely speculative.

It may be mentioned that thiosulfate has been used in clinical cases of cancer and that encouraging results have been reported[1]. The present experiments can not be taken as evidence for a therapeutical value of this compound as its effect on established tumors has not been studied. Its counteraction of the tendency of urethane to produce pulmonary tumors in mice may be of practical interest, as this compound, although definitely carcinogenic[2], has some use in human therapy and has been applied lately in clinical cases of leukemia[3] and prostatic tumors[4].

The experiments were made in the Instituto Quimio-Biológico, Caracas. We are indepted to Dr. Rudolf Jaffé for the histological study of the tumor slices.

W. G. Jaffé

Departamento de Química, Ministerio de Agricultura y Cría, Caracas, Venezuela, April 4, 1948.

[1] K. Stern and R. Willheim, The Biochemistry of Malignant Tumors (Reference Press, Brooklyn, N.Y., 1943), pp. 70 and 290.
[2] W. G. Jaffé, Cancer Res. *7*, 107 (1947).
[3] E. Paterson, A. Haddow, A. Thomas, and J. M. Watkinson, Lancet *1*, 677 (1946).
[4] C. Huggins, S. T. Yü, and R. Jones, Science *106*, 147 (1947).

Table II

Comparison of the percentages of mice developing ethylurethane-induced pulmonary adenomas when fed a diet with or without added sodium thiosulfate

Route of application and dose of urethane	Diet	75 days after beginning of treatment		Mean number of tumor nodules	110 days after beginning of treatment		Mean number of tumor nodules
		Effective total	% of tumor bearing mice		Effective total	% of tumor bearing mice	
0·15 mg injected	stock	87	68	2·7	22	92	5·4
0·15 mg injected	stock + 0·4% thiosulfate	76	59	1·8	25	58	2·8
0·15 % in the diet	stock + urethane	85	51	3·9	50	98	12
0·15 % in the diet	stock + urethane + 0·4% thiosulfate	16	47	1·3	22	92	11
0·075% in the diet	stock + urethane	10	80	1·5	14	100	11
0·075% in the diet	stock + urethane + 0·4% thiosulfate	10	60	1·5	34	68	3·2

The mean number of pulmonary adenoma nodules was calculated for the tumor-bearing animals only.

Zusammenfassung

Mäuse wurden mit einer Diät ernährt, die 0,4% Natriumthiosulfat enthielt. Nach Injektion von Methylcholanthren entwickelten sich dann weniger lokale Tumoren als bei den Kontrolltieren. Ebenso gab es seltener Lungenadenome nach Verabreichung von Urethan. Dasselbe zeigte sich bei Ratten: durch Buttergelb wurden weniger Hepatome erzeugt, wenn gleichzeitig Natriumthiosulfat gegeben wurde.

Cathétérisme intracardiaque en clinique

Importance de la méthode

Le cathétérisme des cavités du cœur, déjà pratiqué depuis longtemps sur l'animal par les physiologistes, a été effectué chez l'homme pour la première fois en 1929. Forssmann[1] réalisa sur lui-même cette expérience, introduisant une sonde jusque dans son oreillette droite, par une veine du bras mise à nu.

Depuis lors, de nombreux chercheurs[2] ont utilisé cette méthode d'investigation; ils ont pu se convaincre de son innocuité. Les travaux les plus importants sur ce sujet ont été publiés par Moniz[3] (Lisbonne), Cournand[4] (New-York), McMichael[5] (Londres), Lenègre[6] (Paris), Chavez (Mexico) et leurs élèves.

Alors que la plupart des opérateurs dénudent la veine jugulaire droite et utilisent des cathéters semi-rigides, d'autres, dont Lenègre et Maurice[6], introduisent une sonde souple par un trocart placé dans une veine du pli du coude, la basilique de préférence. Il s'agit donc d'une ponction veineuse transcutanée, ce qui constitue en fait un procédé relativement simple. Venant des grandes veines, la sonde gagne l'oreillette droite, le ventricule droit et dans les cas favorables remonte jusque dans l'artère pulmonaire. Il arrive aussi qu'elle pénètre dans l'oreillette gauche par le trou de Botal et atteigne ainsi l'orifice d'une veine pulmonaire dans laquelle elle s'engage (fig. 1).

Jusqu'ici nous avons eu la possibilité d'explorer 18 fois l'oreillette droite, 13 fois le ventricule droit, 2 fois l'oreillette gauche, 1 fois une veine pulmonaire, 2 fois l'artère pulmonaire.

Le sondage permet de multiples investigations:

1° Mesure de la pression dans les cavités cardiaques et les vaisseaux pulmonaires et caves.

2° Enregistrement d'électrocardiogrammes intracardiaques à tous les points du parcours de la sonde.

3° Prélèvement d'échantillons de sang dans les cavités explorées, en vue du dosage de l'O_2 et du CO_2 (calcul exact du débit cardiaque; diagnostic de communications anormales).

4° Prélèvement d'échantillons de sang dans la veine cave inférieure, dans les veines sus-hépatiques ou rénales (étude chimique des fonctions hépatiques et rénales).

5° Radiographie des cavités cardiaques et des gros vaisseaux par l'injection d'un liquide radio-opaque,

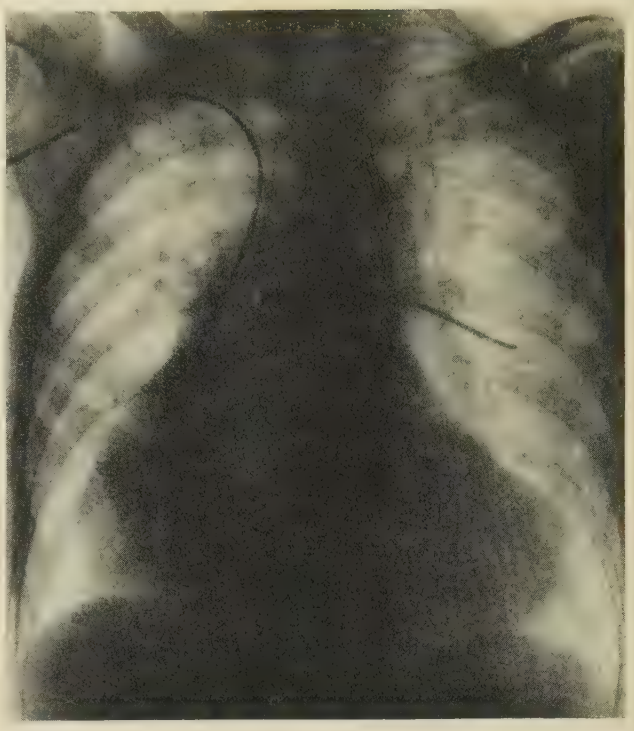


Fig. 1. La sonde introduite par la veine basilique droite a gagné l'oreillette droite, puis a pénétré dans l'oreillette gauche en franchissant le trou de Botal. Elle s'est engagée dans une veine pulmonaire gauche. Femme 75 ans. Infarctus pariétal, R. M.

méthode connue sous le nom d'angiocardiographie (moyen de diagnostic indispensable chez les congénitaux destinés à la correction chirurgicale).

A côté de l'intérêt physiologique évident de ces applications du cathétérisme, c'est avant tout la portée clinique de la méthode qui a retenu notre attention. L'un de nous a introduit récemment à la Clinique médicale le procédé spécial de sondage tel qu'il est pratiqué par Lenègre[1]. Cet auteur a déjà démontré que l'élévation de la *pression ventriculaire droite* précède le plus souvent tous les signes classiques de la décompensation. On conçoit l'intérêt lié à la connaissance de cette nouvelle mesure manométrique. Citons par exemple sa valeur chez des malades appelés à subir une intervention chirurgicale ou chez des femmes enceintes atteintes de cardiopathie. La mesure des pressions endocavitaires fournit aussi un appoint utile à la reconnaissance des malformations congénitales (Cournand[2]). Elle facilite le diagnostic différentiel des pneumopathies et des cardiopathies chroniques.

Nous extrayons de nos premiers examens deux exemples:

1° Ba. Paul, 54 ans, voyageur, fréquentes bronchites, bronchopneumonie en 1946. Cyanose. Hb. 104%, Gl. r. 5248000. Dyspnée d'effort accusée. Capacité vitale 900 cm³. R. X.: augmentation globale du cœur. Tension artérielle: 140/90. ECG: déviation axiale droite. B.W. négatif. Le cathétérisme donne les chiffres de pression suivants: Or. dr. 5 cm; ventr. dr. 49 cm (chiffre normal 15 cm d'eau); Or. g. (traversée du trou de Botal) 9 cm.

L'élévation de la pression intraventriculaire droite indique nettement une surcharge imposée à cette moitié du cœur et l'influence néfaste de la pneumopathie chronique.

2° Weg. James, 24 ans, polisseur, pneumonie en 1943, bronchite en 1947 et dyspnée progressive. Maigreur et mauvais état général.

[1] W. I. Forssmann, Klin. Wschr. *8*, 2085 (1929).

[2] R. A. Bloomfield, H. D. Lauson, A. Courand, E. S. Breed et D. W. Richards, J. Clin. Investigation *25*, 639 (1946). – L. Werkö, Suppl. Acta med. Scand. (1947).

[3] E. Moniz, L. de Carvalho et A. Lima, Presse méd. 996 (1931/II).

[4] A. Courand et H. Ranges, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *46*, 462 (1941).

[5] J. McMichael et E. P. Sharpey-Schafer, Brit. Heart J. *6*, 33 (1944).

[6] J. Lenègre et P. Maurice, Paris médical, *129*, 21, 23 (1945). Acta cardiolog. *2*, 1 (1947).

[1] J. Lenègre et P. Maurice, Paris médical *129*, 21, 23 (1945).

[2] A. Courand, H. D. Lauson, R. A. Bloomfield, E. S. Breed et F. E. de Baldwin, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. *55*, 34 (1944).

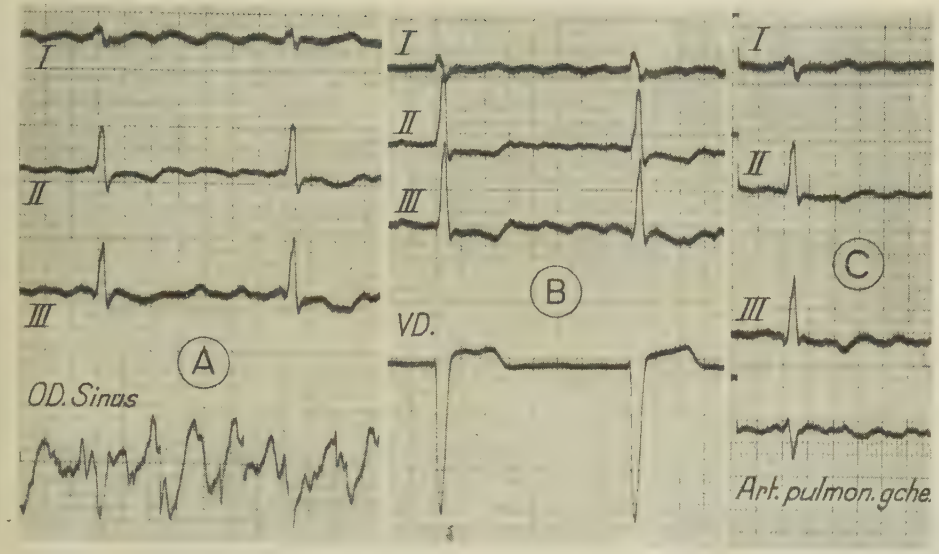


Fig. 2. Homme 40 ans, rétrécissement mitral, fibrillation auriculaire. Dérivations standards I–II–III enregistrées tour à tour avec: endoECG auriculaire droit (*A*), endo-ECG ventriculaire droit (*B*), endo-ECG dans la branche gauche de l'artère pulmonaire (*C*). Remarquer en *A* l'ondulation ample de la fibrillation des oreillettes. L'étalonnage du mV pour la dérivation intracardiaque est respectivement de: 20 (*A*), 1 (*B*) et 10 (*C*) mesuré en mm. Le potentiel max. du ventricule droit atteint 25 mV; il est réduit à 0,6 mV dans l'artère pulmonaire.

Entre pour précision de diagnostic: cardiopathie ou pneumopathie? Tension artérielle 130/90. Pouls rég. 84/min. ECG rythme sinusal, pas de déviation axiale. Capacité vitale: 3,3 l. R.X.: arc ventr. gauche accusé. Fine sclérose diffuse des poumons. Hb. 87%. Gl. r. 4352000. Cathétérisme cardiaque: pression ventr. dr. 21 cm, donc supérieure à la normale.

Dans cet exemple, l'augmentation tensionnelle droite pourrait indiquer un retentissement cardiaque consécutif à un état de pneumoconiose apparemment discret.

Concernant les *endoélectrocardiogrammes*, nous avons déjà colligé des documents intéressants et enregistré 13 fois les tracés cavitaires. Contrairement à d'autres auteurs, qui emploient des sondes aveugles, nous avons fait usage de cathéters souples munis par nos soins d'une électrode apicale creuse. Aussi disposons-nous avec une même sonde d'un double contrôle, manométrique et électrocardiographique. En plus des tracés cavitaires nous enregistrons systématiquement les dérivations classiques, seul moyen d'apprécier les rapports chronologiques des divers accidents.

Nous avons été immédiatement frappés par la diversité d'élévation des forces électromotrices en des points très voisins. Ainsi le potentiel ventriculaire principal peut atteindre 30 mV à la pointe, alors que 2 cm en retrait, dans cette même cavité, il n'est plus que de 6 mV; au delà de la valve tricuspide, dans la cavité auriculaire, ce voltage tombe à 0,8 mV. Le même phénomène s'observe chez un autre malade: maximum de 15 mV dans l'infundibulum du ventricule droit. La sonde ayant franchi les valves sigmoïdes et pénétré de 10 cm dans l'artère pulmonaire, ces mêmes déflexions électriques ne mesurent plus que 0,6 mV (fig. 2).

Ces différences de potentiel de part et d'autre des valvules et au sein même d'une cavité posent d'importants problèmes sur l'origine topographique du courant, sur sa distribution intracardiaque et sa diffusion.

On peut encore analyser dans la fig. 2 l'aspect d'une fibrillation auriculaire enregistrée au voisinage du nœud sinusal. L'activité sinusale normale, captée au même niveau dans un autre cas est représentée par le tracé *A* de la fig. 3; il met en évidence la négativité très précoce de l'onde *P*.

La constatation d'une forte déformation monophasique du complexe ventriculaire à l'apex (tracé *B*, fig. 3) est une donnée utile pour l'étude du processus de dépolarisation à ce niveau.

Comme l'ont déjà laissé prévoir les travaux de Hecht[1], Battro[2], Sodi Pallares[3] et d'autres, ces études électriques endocavitaires ont une réelle valeur théorique et pratique. Cela est confirmé par nos premières observations. Nous avons donc décidé de poursuivre ces enregistrements spéciaux, conjointement aux mesures de la pression endocavitaire.

C. Ferrero,
P. W. Duchosal,
J. P. Doret,
P. Andereggen
et B. Rilliet

Clinique médicale et universitaire de Genève, le 10 février 1948.

Summary

Cardiac catheterization, initially conducted by Forssmann in 1929, has become a qualified clinical method. A fine rubber catheter is introduced into the antecubital vein and mechanically reaches the right heart chambers; auricular and ventricular, as well as the pulmonary artery. In some exceptional cases the left auricle and ventricle likewise lend themselves to exploration.

[1] H. Hecht, Am. Heart J. *32*, 39 (1946).
[2] A. Battro et H. Bidoggia, Am. Heart J. *33*, 604 (1947).
[3] D. Sodi Pallares, M. Vizcaino, J. Soberon et E. Cabrera, Arch. del Instituto de Cardiologia de Mexico *17*, 630 (1947).

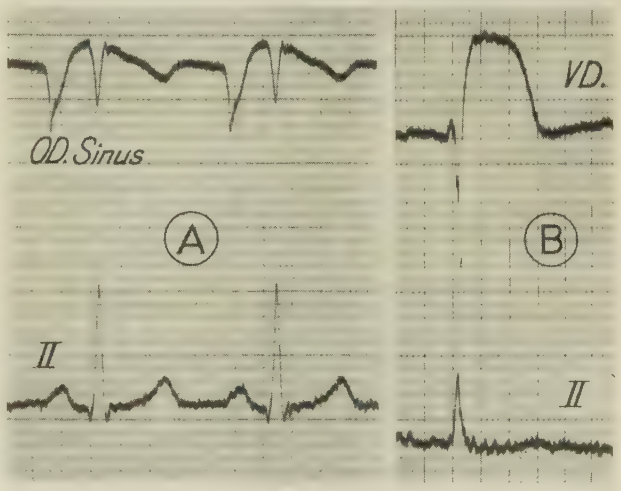


Fig. 3. *A* Homme de 31 ans, tbc. pulm. Haut: endo-ECG auriculaire droit au niveau du sinus. Bas: dérivation standard II. – *B* Homme de 40 ans, tbc. pulm. Haut: endo-ECG ventriculaire droit (apex) dessinant une onde d'aspect monophasique. Bas: dérivation standard II.

The new method makes various practices possible: Blood pressure in the pulmonary circulation; chemical analysis of the blood at different levels; endoelectrocardiograms; injection via the catheter of radio-opaque substances, permitting by light contrast the visual examination of the heart chambers.

Intracardiac catheterization has proved its clinical value in the diagnosis of many congenital heart anomalies. Blood pressure measurements in the right ventricle give a better approach in our understanding of the mechanism of heart failure. Endoelectrocardiagrams are of great interest from a theoretical point of view.

The authors offer illustrations of intracardiac blood pressure measurements and endoelectrocardiograms produced in their practice of the method.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Mathematik, Logik und Erfahrung

Von Victor Kraft. VII + 129 S.
(Springer-Verlag, Wien 1947) (S. 18.—, sFr. 10.—)

Es ist wie ein Zeichen der Zeit, aus der ehemaligen engsten Heimstätte des «Wiener Kreises» eine Stimme der Ernüchterung zu hören. Denn kaum anders wirkt auf den erwartungsvollen Leser der Zweifrontenkrieg, den der Verfasser sowohl gegen den Konventionalismus wie den Empirismus führt. Unter Berufung auf die «Erfahrung» und auf die «Wirklichkeit, in der es Gesetzmäßigkeiten gibt» (p. 128) kämpft er sowohl gegen die konventionalistischen wie die empiristischen Extreme des logischen Empirismus der Wiener Schule. Da der Autor aber weder die «Erfahrung» noch die «Wirklichkeit» einer erkenntnistheoretischen Analyse unterzieht, sondern ohne es zu merken – oder absichtlich –, in das Fahrwasser des Ontologismus gerät, scheint der Sieg weder über den klassischen Konventionalismus, der seine Argumente immerhin sowohl aus dem Arsenal des Idealismus als auch des Positivismus beziehen kann, noch über den in sich konsequenten Empirismus gelungen.

J. O. Fleckenstein

Sound

a Physical Textbook by E. G. Richardson
344 pp., 118 figures. Fourth edition
(Edward Arnold & Co., London, 1947) (18*s*)

Nichts angenehmer für einen Rezensenten, als wenn er ein Werk sozusagen uneingeschränkt loben kann. Dies aber ist in seltener Weise bei Richardsons Buch der Fall. Auf 344 Seiten mit 118 Abbildungen ist die moderne Schallehre in einer so konzentrierten und dennoch leichtverständlichen Weise dargeboten, daß das Buch allen höheren Lehranstalten und insbesondere den Studierenden, dann auch Architekten, die sich ja heute mit Bauakustik abgeben müssen, angelegentlich empfohlen werden kann. Der Preis ist mit 18 Schweizer Franken erfreulich niedrig angesetzt.

Die zwölf Kapitel des Buches seien hier kurz erwähnt: Schallgeschwindigkeit — Schwingungssysteme — Longitudinale und Torsionsschwingungen von Festkörpern — Querschwingungen von Saiten und Stäben — Membranen und Platten — Wirbelbildung und Schwingungen von Gasstrahlen — Schwingungen von Luftsäulen — Schallanalyse — Akustische Impedanz — Ultraschall — Physiologische Akustik — Technologische Akustik.

Man erkennt bei der angenehmen Lektüre, wie bewandert der Verfasser auf dem Gebiete der Schallehre ist, spürt sofort, daß er sich selbst, und zwar erfolgreich, an der akustischen Forschung beteiligt hat und stellt mit Befriedigung fest, wie gut er die modernen Ergebnisse der Hydrodynamik (im vorliegenden Falle der Aerodynamik) bezüglich laminarer und turbulenter Strömung insbesondere aber der Wirbelbildung zur Erklärung schwieriger akustischer Probleme herbeizuziehen weiß. Diese Dinge spielen bei der Untersuchung der verwickelten Vorgänge in den Blasinstrumenten, bei den schwingenden Gasstrahlen und bei den Spalt- und Schneidentönen eine so wichtige Rolle, daß sie heutzutage nicht mehr übergangen werden können.

Die Behandlung der einzelnen Aufgaben ist wissenschaftlich streng, die wichtigsten Gleichungen werden korrekt abgeleitet und die beigefügten Literaturnachweise, die sehr ausführlich gehalten sind, erlauben dem Forscher wie dem Studierenden ein rasches tieferes Eindringen in die Materie.

Endlich hat sich ja auch die Erkenntnis durchgerungen, daß in das Bildungsprogramm der jungen Musiker an den Konservatorien eine Vorlesung über musikalische Akustik gehört. Richardsons Buch kann da dem Unterrichtenden eine vortreffliche Stütze sein. Selbstverständlich darf man von dem kleinen Werke keine ausführliche Behandlung der modernen Hörtheorien (physiologische Akustik) erwarten, auch wird der Bauakustiker, hat er sich einmal mit den Grundlagen seines Gebietes vertraut gemacht, zu den in Richardsons Buch angeführten Spezialarbeiten greifen, aber die Art der Einführung in alle erwähnten Gebiete ist vortrefflich, kurz, das Buch sei hier aufs angelegentlichste empfohlen.

H. Zickendraht

The Geology of Oxford

By W. J. Arkell. With 6 half-tone plates and 49 sketch maps and text-figures.
(Oxford University Press, 1947) (20*s*)

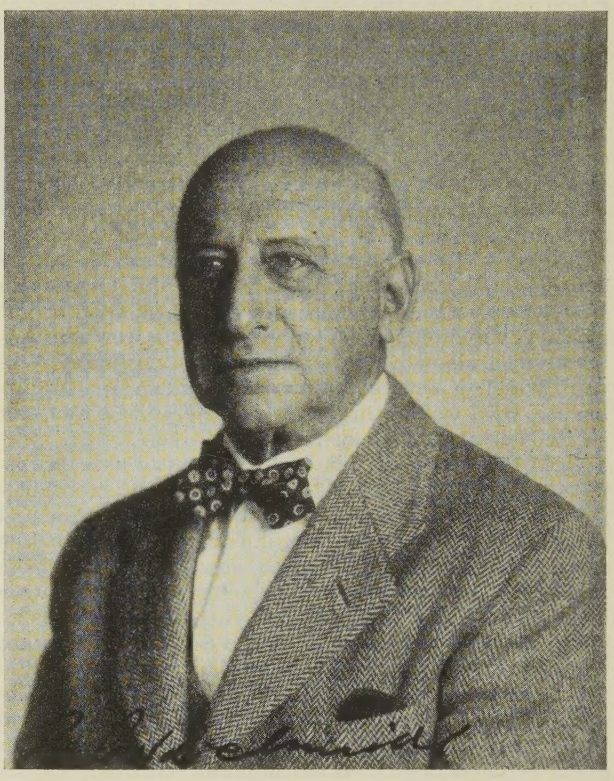
W. J. Arkell, der unsern Geologen besonders durch sein *Jurassic System in Great Britain* (Oxford, 1933) bekannt sein dürfte, hat die Gegend von Oxford in einer regionalgeologischen Monographie bearbeitet. Diese ist ähnlich aufgebaut und ausgestattet wie jenes klassische Werk, namentlich in ihrem Hauptteil, der die Stratigraphie des Jura und der Kreide der Gegend von Oxford behandelt. Jedem der stratigraphischen Kapitel ist eine Übersichtstabelle mit den Ammonitenzonen und den lokalen Faziestypen vorangestellt, die uns einen Vergleich mit unserer Nomenklatur und den gleichaltrigen Bildungen des Kontinents erlaubt. In die Kapitel über die Stratigraphie des Mesozoikums ist die Beschreibung der tektonischen Verhältnisse eingeflochten. Ein gutes Drittel des Buches ist den känozoischen Bildungen gewidmet, wobei der Morphologie und dem Quartär ein besonderer Platz eingeräumt wird, ist doch Oxford nicht nur für einzelne jurassische Stufen, sondern auch für die

Erklärung der Mäander das klassische Gebiet (vgl. W. M. DAVIS, 1899). "The Geology of Oxford" ist vor allem dem in Oxford weilenden, besonders dem Oxford-Studenten – auch dem Nichtgeologen – zugedacht. Aber auch dem Geologen im Auslande wird das Buch willkommen sein, faßt es doch die ganze geologische Forschung des Exkursionsgebietes in einem Umkreis von etwa 30 Meilen um Oxford zusammen, die Quellen mit zahlreichen Literaturangaben belegend, von denen uns besonders diejenigen aus den letzten zehn Jahren interessieren. Besondern Nutzen wird es den Teilnehmern an jenen Exkursionen bringen, die anläßlich des 18. internationalen Geologenkongresses im August 1948 in die Gegend von Oxford führen werden. Für den mit den lokalen Verhältnissen nicht vertrauten Leser des Buches wäre ein Übersichtskärtchen der Gegend von Oxford, das sämtliche im Text erwähnten Lokalitäten enthalten würde, sicher willkommen.

P. A. SODER

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Zum 70. Geburtstag Richard Goldschmidts am 12. April 1948



RICHARD GOLDSCHMIDT 70 Jahre alt? Ganz unglaubhaft! Wir lesen seine letzten Arbeiten und sehen ihn, wie immer, neue Wege gehen, ein neues Problemgebiet aufreißen und einen neuen theoretischen Bau errichten.

1920 erschien in ROUX' *Vorträgen und Aufsätzen über Entwicklungsmechanik* ein 159 Seiten starkes Heft von GOLDSCHMIDT, *Die quantitativen Grundlagen von Vererbung und Artbildung*. Was hat in dieser aus zehnjähriger Experimentalarbeit entsprungenen von dem Verfasser selbst als «Essay» bezeichneten Schrift uns, die wir um jene Zeit das Gebiet der Genetik betraten, so gefesselt und erregt und die Richtung unserer eigenen Arbeit so stark beeinflußt? Ein verheißungsvolles wissenschaftliches Abenteuer, der kühne Vorstoß in unerforschtes Gebiet, zu dem man damals noch kaum einen Zugang sah. In einer Zeit, in der die Klassiker der Genetik, wie JOHANNSEN, «dem Evolutionsproblem meistens aus dem Wege gingen» und der «Evolutionsphilosophie» kritisch oder sogar skeptisch gegenüberstanden, hat GOLDSCHMIDT das Problem, in das schließlich alle biologische Problematik einmündet, als erster entschlossen angefaßt: er hat den Schritt von der Betrachtung des Gens als Verteilungseinheit zu der Erforschung der Genwirkung getan und die genetisch-entwicklungsphysiologische Natur des Evolutionsproblems erkannt. Experimentalarbeiten, die zusammengenommen Bände füllen, folgten, und als Marksteine auf dem Wege immer wieder theoretische Zusammenfassungen: 1920 *Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung*, 1927 *Physiologische Theorie der Vererbung*, 1931 *Die sexuellen Zwischenstufen*, 1938 *Physiological Genetics*, 1940 *The material basis of evolution*, 1946 *The Position Effect and the Theory of the Corpuscular Gene*[1].

Mit genialem Scharfblick hat Goldschmidt Versuchsobjekte und Erscheinungsgruppen erfaßt, die experimentell angreifbar sind und Modelle für eine allgemeine Theorie hergeben können: die Erscheinungen der Intersexualität und der Bestimmung morphologischer und physiologischer Merkmale durch multiple Allele in den Kreuzungen geographischer Rassen des Schwammspinners ließen ihn die «Theorie der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten» aufbauen; die Musterdetermination auf dem Schmetterlingsflügel bot ein neues Feld, auf dem sich genetische und entwicklungsphysiologische Experimentalarbeit verknüpfen ließen; die von ihm (1935) treffend als «Phänokopie» bezeichnete Erscheinung, daß durch experimentelle Beeinflussung sensibler Entwicklungsstadien der Phänotypus von Mutanten hervorgerufen werden kann, ließ Einblicke in die Zeit und in manchen Fällen auch die Weise von Genwirkungen gewinnen. Seit 1927 wird *Drosophila* sein bevorzugtes Versuchsobjekt, dem er mit genetisch-entwicklungsphysiologischen Fragestellungen neue Seiten abgewinnt.

Die gewaltigen Untersuchungen über die geographische Variation wurden unternommen, ausgehend von der Anschauung, daß die geographischen Rassen werdende Arten sind. Aber früh schon melden sich Zweifel, und er gewinnt die Überzeugung, daß der Schritt von einer Art zu einer neuen und zu einem Organismus mit noch stärkeren Organisationsunterschieden nicht durch die Häufung kleiner Mutationsschritte, sondern durch große Mutationssprünge bewirkt wird, die tief in die Organisation eingreifen und «hopeful monsters» (1935) schaffen. Dieser «unkonventionelle, aber plastische Ausdruck» beleuchtet den Gegensatz zu der üblichen neodarwinistischen Auffassung. Aber gibt es solche Mutationsvorgänge? Die bisherige Genetik schien sie nicht zu liefern. Nach der Entdeckung des Positionseffektes durch STURTEVANT war Goldschmidt der erste, der erkannte, welche Problematik daraus der klassischen Vorstellung vom Gen

[1] Exper. 2, 197, 250 (1946).

als korpuskularer letzter genetischer Einheit erwuchs, und er zog radikal die Folgerung: «There are no genes, no gene mutants, and no wild type allelomorphs... The chromosome is the unit, and a definite order within its texture is required for normal development» (1937). Die Mutationen sind Umordnungen des Musters chemischer Strukturen in der Längsrichtung des Chromosoms («pattern effect» anstatt «position effect»!), und ein Makroevolutionsschritt kann durch eine einzige entsprechende Umordnung des Musters hervorgerufen werden, welche den richtigen ontogenetischen Prozeß im richtigen Zeitpunkt beeinflußt und das Getriebe entwicklungsphysiologischer Regulationen in Gang setzt. Er sucht nach Modellen für solche erfolgreichen Mutationssprünge bei seinem Objekt *Drosophila*, und eine neue Theorie der physiologischen Genetik und der Evolution wird entworfen. Ein ungeheures Material aus Genetik, Embryologie, Entwicklungsphysiologie, Systematik und Paläontologie wird herangezogen. Anschluß an die Biochemie wird gesucht.

Gewagte Hypothesen hat er nie gescheut. Die Unangreifbarkeit eines Problems wird nicht anerkannt: «The conclusion of the agnostic type is unassailable, as agnosticism usually is, but it is not constructive» (1938). Und er ist überzeugt, daß schließlich die Lösung einfach sein muß: *Frustra fit per plura, quod fieri potest per pauciora* — dieser Lieblingsspruch steht als Motto vor den *Quantitativen Grundlagen*, und in ihn klingt sein letztes Buch aus. Fern von jeder Dogmatik steht er mit gleicher Unvoreingenommenheit sowohl fremden Anschauungen als auch eigenen Hypothesen gegenüber. Was den Tatsachen nicht standhält, läßt er fallen; was fruchtbar ist, wird weiter ausgebaut. «A theory is a tool, not a creed» setzt er 1944 als Motto vor einen Essay.

Goldschmidt ist — Schüler Bütschlis und R. Hertwigs — nie reiner Genetiker gewesen. Seine morphologischen, entwicklungsgeschichtlichen, histologischen und zytologischen Arbeiten zeigen ihn auf vielerlei Gebieten tätig. Und nur einem *ganzen Biologen*, dem immer die reiche Mannigfaltigkeit der lebenden Welt vor Augen steht, konnten die großzügigen Synthesen gelingen.

Der Reiz der Goldschmidtschen Schriften liegt nicht nur in ihrem wissenschaftlichen Gehalt, sondern auch in der Berührung mit der Persönlichkeit des Autors. Ein künstlerischer Zug seines Wesens kommt in Stil und Aufbau zum Ausdruck, am unmittelbarsten in seinen für einen weiteren Leserkreis bestimmten Schriften, wie der reizenden, so leicht geschriebenen und doch so gehaltreichen *Einführung in die Wissenschaft vom Leben oder Ascaris* (1927), die seinen Kindern gewidmet ist, die nun längst erwachsen und in einer neuen Heimat verwurzelt sind. — Goldschmidt als Siebzigjährigen vorzustellen, fällt schwer; seine unveränderte Schaffenskraft verheißt uns noch reiche Geschenke und ist uns ihm Nachstrebenden ein Ansporn.

A. Kühn

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften

Am 26. Februar d. J. wurde in Göttingen unter Teilnahme einer großen Anzahl namhafter Wissenschaftler die *Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften* gegründet. Aufgabe der Institute der neuen Gesellschaft ist es, Grundlagenforschung zu betreiben *in völliger Freiheit und Unabhängigkeit, nur dem Gesetz unterworfen.*

Die Gesellschaft ist berufen, die Tradition der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft fortzuführen. Es gehören ihr deshalb in erster Linie die bisherigen Kaiser-Wilhelm-Institute in der amerikanischen und britischen Zone an. Bei der Gründung sind zwei weitere Institute, das Kerckhoff-Institut in Bad Nauheim und das Chemotherapeutische Forschungsinstitut – Georg-Speyer-Haus — in Frankfurt, angegliedert worden. Der Beitritt steht weiteren deutschen Forschungsinstituten ohne Rücksicht auf ihre geographische Lage offen, selbstverständlich unter der Voraussetzung, daß es sich um Forschungsinstitute von anerkanntem wissenschaftlichen Rang handelt und daß ein Bedürfnis für die Pflege des Forschungsgebietes im Rahmen der Gesellschaft besteht. Zum Präsidenten der Gesellschaft wurde der bisherige Präsident der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft, Otto Hahn, gewählt. Dem Senat gehören u.a. an die Professoren Heisenberg, v. Laue, Windaus, Wieland, Kuhn, Regener usw. Die Max-Planck-Gesellschaft wird auch von den Besatzungsmächten gefördert. Sie vertraut darauf, daß es ihr gelingen wird, die Institute — soweit sie zerstört, beschädigt oder vom früheren Standort verlagert worden sind — wieder voll aufzubauen, und daß ihre Arbeit auch den Weg zu einer internationalen Zusammenarbeit anbahnen wird.

M. v. Laue

Congrès

FRANCE

VIII^me Congrès de la Chimie biologique

La Société de Chimie biologique organisera son VIII^me Congrès à Paris, les 6, 7 et 8 octobre 1948. Ce Congrès sera la première manifestation internationale de Biochimie générale ayant lieu en France depuis dix ans.

Le Congrès de Paris sera particulièrement réservé à l'étude des sujets suivants:

1° Protéines et enzymes (Rapports de MM. Theorell et Fromageot).

2° Chimie organique biologique et Biochimie végétale (Rapports de MM. Stoll et Janot).

3° Vitamines et hormones (Rapports de MM. Dodds et Horeau).

4° Séances réservées aux communications ne se rapportant pas aux sujets précédents et séances de démonstrations.

Des réceptions et visites sont prévues.

Les congressistes bénéficieront de réductions sur les chemins de fer français.

Pour les renseignements et inscriptions écrire à Monsieur Jean Courtois, au Secrétariat du Congrès — Faculté de Pharmacie — 4, avenue de l'Observatoire, Paris VI^me.

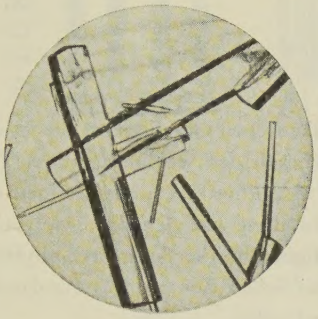
SUISSE

Le Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences aura lieu à Genève entre le 12 et le 16 juillet 1948. Le conseil de cette association est présidé par Monsieur le Professeur Jolibois, membre de l'institut de France; le secrétaire général Monsieur le Professeur Verne, membre de l'Académie de médecine. D'autre part, un comité local de réception recevra à Genève les congressistes et organisera un certain nombre de manifestations; ce comité est présidé par Monsieur le Professeur Wenger, doyen de la Faculté des sciences, le secrétaire général sera Monsieur le Professeur Chodat.

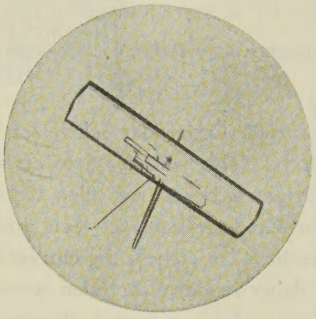
Secrétaire général:
M. le Prof. Jean Verne
28, rue Serpente, Paris VI^me
Ecole de Chimie
22, boulevard des Philosophes, Genève

Herzwirksame Glykoside Sandoz

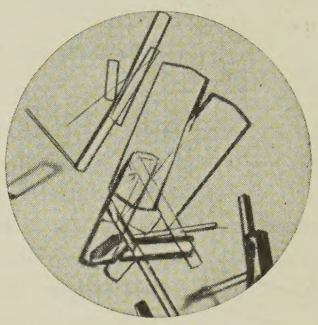
Den Chemikern der Sandoz AG. ist es gelungen, die herzwirksamen Stoffe aus verschiedenen Drogen als genuine, chemisch reine, kristallisierte Glykoside zu gewinnen:



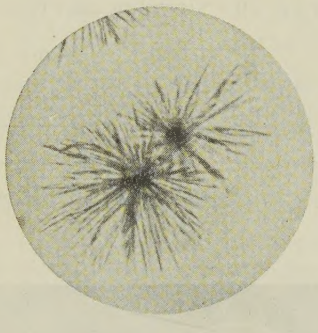
Lanatosid A



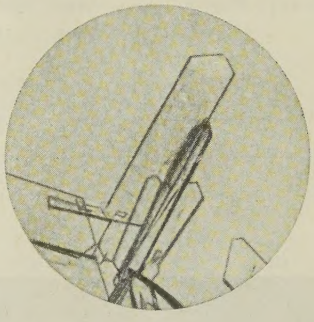
Lanatosid B,
aus Digitalis lanata



Lanatosid C



k-Strophantosid
aus Strophanthus kombé



Scillaren A
aus Scilla maritima

Durch Zusammenarbeit der Pharmakologen der Sandoz AG. mit Kliniken von Weltruf wurden sie der Therapie zugänglich gemacht:

DIGILANID *Lanatoside A, B und C in konstantem Mengenverhältnis*	**CEDILANID** *Lanatosid C*
STROPHOSID *k-Strophantosid*	**SCILLAREN** *Reinglykosid-Komplex der Scilla maritima (Meerzwiebel)*

HELVETICA PHYSICA ACTA

EDITA A SOCIETATE PHYSICA HELVETICA

Redaktionskomitee:

P. HUBER, Basel – A. JAQUEROD, Neuenburg – A. MERCIER, Bern
P. SCHERRER, Zürich – J. WEIGLE, Genf

Redaktor:

Prof. Dr. M. FIERZ, Universität Basel

Erscheint seit 1928, jährlich 6 – 8 Hefte, ca. 500 – 600 Seiten. 23 × 15,5 cm.

Die «Helvetica Physica Acta» ist das offizielle Organ der Schweizer Physikalischen Gesellschaft. Sie ist die einzige rein wissenschaftliche physikalische Zeitschrift der Schweiz und enthält den weitaus größten Teil aller in der Schweiz veröffentlichten Originalarbeiten aus allen Gebieten der Physik. Im allgemeinen erscheinen die Arbeiten in den Schweizer Landessprachen. – Seit ihrer Gründung hat sich die «Helvetica Physica Acta» zu einer wertvollen Zeitschrift entwickelt, die ein vollständiges Bild der Schweizer physikalischen Forschertätigkeit gibt. Sie hat daher in den führenden wissenschaftlichen Zentren des Auslandes im Laufe der letzten Jahre steigende Beachtung gefunden.

Abonnementspreis pro Jahr:
für Mitglieder der Schweiz. Physikalischen Gesellschaft Fr. 22.–, für Nichtmitglieder Fr. 32.–, Ausland Fr. 38.–.